

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
Facultad de Medicina



Departamento de Cirugía

**PAPEL DE LA AZATIOPRINA
EN EL MANTENIMIENTO DEL UMBRAL DE AUDICIÓN
EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA
CON RESPUESTA A CORTICOIDES:
RESULTADOS AUDIOMÉTRICOS**

TESIS DOCTORAL

Nieves Mata Castro

Director: José Ramón García Berrocal

Madrid, 2017

A mis padres.

ABREVIATURAS

aCL	Anticuerpos Anticardiolipina
ADCC	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ANA	Anticuerpos Antinucleares
ANCA	Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos
Anti-CCP	Anti-Péptidos Cíclicos Citrulinados
Anti-DNA	Anti-ADN Bicatenario
Anti-ENA	Anti- Antígenos Nucleares Extraíbles
Anti-La	Anti-SS-B/La (uno de los Antígenos Nucleares Extraíbles)
Anti-MPO	Anti-Mieloperoxidasa
Anti-RNP	Anti-Ribonucleoproteínas
Anti-Ro	Anticuerpos Anti-SS-A/Ro (uno de los Antígenos Nucleares Extraíbles)
Anti-Scl70	Mieloperoxidasa
Anti-Sm	Anti-Smith (uno de los Antígenos Nucleares Extraíbles)
Anti-TNF	Anti-Tumour Necrosis Factor
API	Active Pharmaceutical Ingredient
AR	Artritis Reumatoide
ATPasa	Adenosintrifosfatasa
AZA	Azatioprina
C-ANCA	Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos, Patrón Citoplasmático
C3	Complemento 3
C4	Complemento 4
CD4+T	Linfocito T, Cluster Of Differentiation 4
CH50	Actividad Total del Complemento
Coch	Coclina
CPK	Creatinfosfokinasa
Cr	Creatinina

dB	Decibelios
DDMAA	Días Meses Años
DEP-1/CD148	Density Enhanced Protein Tyrosine Phosphatase-1, CD148
E	Edad
DT	Desviación típica
EGPA	Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis
ELISA	Inmunoabsorción ligada a enzimas
EMEA	Agencia Española del Medicamento
EMHA	Estudio Multicéntrico Hipoacusia Autoinmune
ENF	Enfermedad
EPA-SP	Estudio Postautorización de Seguimiento Prospectivo
EVOL	Evolución
FAME	Fármaco Modificador de Enfermedad
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FR	Factor Reumatoide
GOT	Glutamato-Oxalacetato Transaminasa
GP	Granulomatosis Con Poliangeítis
GPT	Glutamato Piruvato Transaminasa
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNSF	Hipoacusia Neurosensorial Fluctuante
HNSP	Hipoacusia Neurosensorial Progresiva
HNSS-R	Hipoacusia Neurosensorial Sordera Súbita de Repetición
HR	Hazard Risk, Coeficiente de Riesgo
HSP70	Heat Shock Protein 70
HTA	Hipertensión Arterial
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
IC	Intervalo de Confianza
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IgA	Inmunoglobulina A
IGF-1	Insulin-like growth factor
IL	Interleucina
im	Intramuscular
INF	Interferón
INH	Isoniacida
iv	Intravenoso
K	Potasio
Kg	Kilogramos
KHRI-3	Kresge Hearing Research Institute-3
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin
LES	Lupus Eritematoso Sistémico

m	Meses
max	Máximo
MESH	Medical Subject Headings
mg	Miligramos
MMP	Matrix metalloproteinase
MPO-ANCA	Anticuerpos antimieloperoxidas
MRL-Fas lpr	Murphy Roth Large, Lymphoproliferative
N	Número
Na	Sodio
NK	Natural Killer
OD	Oído derecho
OEA	Otoemisiones Acústicas
OI	Oído izquierdo
ORL	Otorrinolaringología, Otorrinolaringológico/a.
PAN	Panarteritis nodosa
P-ANCA	Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos, patrón perinuclear
PR3-ANCA	Anticuerpos anti-proteinasa 3
PCR	Proteína C Reactiva
PEATC	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral
PET	Positron Emission Tomography
PLGA	Ácido Poliláctico Glicólico
PMN	Polimorfonucleares
PTA	Pure Tone Average
PTA_INI	Umbral de Audición Medio Basal
PTA_x m	Umbral de Audición Medio a los x meses de Tratamiento
PUBMED	Buscador de MEDLINE Database
RAF-1	Factor 1 Activado por Ras
RM	Resonancia Magnética
RPR	Rapid Plasma Reagin
S	Sexo
SD	Standard deviation
SDH	Succinate dehydrogenase
SLGP	sulfato-3 glucoronil lactosaminil paraglobosida
SPSS	Software Estadístico
SWXJ	Ratón recombinante
Anti-SSA	Anti-Sjögren's-syndrome-A/Ro
Anti-SSB	Anti-Sjögren's-syndrome-B/La
TC	Tomografía Computerizada
TMO	Trasplante de Médula Ósea
TPMT	Tiopurina Metiltransferasa
TTO	Tratamiento

UI	Unidades Internacionales
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VNG	Videonistagmografía
VSG	Velocidad de sedimentación globular
XLSTAT	Software estadístico para excel
6-MMP	6-metilmercaptipurina
6-MMPR	ribonucleótidos de la 6-mercaptipurina
6-MP	6-mercaptipurina
6-TGN	6-tioguanina

ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. IDEAS PRINCIPALES	22
1.2. ANTECEDENTES	22
1.3. ETIOPATOGENIA	24
1.4. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA ORGANOESPECIFICA: ASPECTOS CLÍNICOS	34
1.4.1. ANAMNESIS: VALORACIÓN MULTIDISCIPLINAR	34
1.4.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	35
1.4.3. PRUEBAS DE IMAGEN	36
1.4.4. ESQUEMA TERAPÉUTICO	37
1.4.5. CORTICOIDES ORALES	37
1.4.6. AZATIOPRINA	42
1.4.7. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO	45
1.4.8. OTROS INMUNOSUPRESORES EN ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA DE OÍDO INTERNO	47
1.4.9. INMUNOSUPRESORES EN NIÑOS	50
1.4.10. TERAPIA INTRATIMPÁNICA	51
1.4.11. IMPLANTE COCLEAR	53
1.4.12. SEGUIMIENTO CLÍNICO	53
1.5. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA ASOCIADA A ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	54
1.5.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	54
1.5.2. GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS (GPA)	56
1.5.3. POLICONDRITIS RECIDIVANTE	57
1.5.4. PANARTERITIS NODOSA	57
1.5.5. SÍNDROME DE COGAN	58
1.5.6. GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGÉITIS (EGPA)	58
1.5.7. SÍNDROME DE SJÖGREN	58
1.5.8. SÍNDROME DE SUSAC	59
1.5.9. SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA	59
1.5.10. ENFERMEDAD DE BEÇHET	60

1.5.11. ARTRITIS REUMATOIDE	60
1.5.12. OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS	62
2. ANTECEDENTES Y RESULTADOS PREVIOS QUE AVALAN LA VALIDEZ DE LA HIPÓTESIS DE PARTIDA	63
3. FINALIDAD DE LA TESIS DOCTORAL	67
3.1. HIPÓTESIS	67
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	67
4. MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 1: Azatioprina en pacientes con hipoacusia inmunomediada	69
4.1. POBLACIÓN	69
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	70
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	70
4.4. DISEÑO DEL ESTUDIO	71
4.5. TÉCNICAS DE MEDIDA DE LAS VARIABLES	71
4.6. RECLUTAMIENTO	71
4.7. SEGUIMIENTO	72
4.8. CRITERIOS DE CENSURA	72
4.9. MÉTODO ESTADÍSTICO	72
5. RESULTADOS ESTUDIO 1: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada	75
5.1.1. VALORES OBTENIDOS GLOBALMENTE EN LOS INDIVIDUOS DE LA COHORTE	75
5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	75
5.1.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS POR SEXOS	77
5.1.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS POR EDADES	77
5.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS POR CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	78
5.2. RESULTADOS GLOBALES DE LA COHORTE	82
6. MÉTODOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides	97
7. RESULTADOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides	99
8. MÉTODOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia libre de recaída en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina	101

9. RESULTADOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia de pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina	103
10. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO	107
11. RESULTADOS BIBLIOGRAFÍA	109
12. DISCUSIÓN	111
12.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO	111
12.1.1. ESTUDIO 1: AZATIOPRINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA	112
12.1.2. ESTUDIO 2: CORTICOIDES	112
12.1.3. ESTUDIO 3: AZATIOPRINA VERSUS CORTICOIDES	113
12.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	113
12.2.1. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA Y ENFERMEDAD SISTÉMICA	116
12.2.2. RESULTADOS AUDIOMÉTRICOS Y MONITORIZACION AUDIOMÉTRICA ESTRECHA	122
12.2.3. RECAIDAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON CORTICOIDES EXCLUSIVAMENTE	122
12.2.1. RECAIDAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA	125
13. CONCLUSIONES	129
13.1. ÁREAS DE MEJORA	130
ANEXOS	131
ANEXO 1. Artículo original: Análisis de supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con Hipoacusia Inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides	133
ANEXO 2. Artículo original: La Azatioprina reduce el riesgo de recaída audiométrica en Hipoacusia Inmunomediada	163
ANEXO 3. Hoja de recogida de datos del Estudio Multicéntrico sobre Hipoacusia Autoinmune	193
ANEXO 4. Enfermedades autoinmunes sistémicas y afectación ORL	200
ANEXO 5. Consentimiento informado para tratamiento inmunosupresor con Azatioprina	203
ANEXO 6. Tratamiento con Azatioprina: hoja de información al paciente	206
ANEXO 7. Documento de información y autorización para la realización de infiltración intratimpánica de Infliximab	209
ANEXO 8. Patrones audiométricos en Hipoacusia Inmunomediada	213
14. GLOSARIO DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA	215
15. BIBLIOGRAFÍA	217

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución audiométrica de un paciente con hipoacusia inmunomediada.	23
Figura 2: Detalle de las células intermedias en la estría vascular.....	26
Figura 3: Detalle del órgano de Corti con las células falángicas.....	28
Figura 4: Sección de la cóclea y vascularización.....	28
Figura 5: Mecanismo autoinmune propuesto de la enfermedad inmunomediada del oído interno y lugares de acción de los distintos fármacos biológicos (rituximab, anakinra y anti-TNF.....	29
Figura 6: Antígenos descritos en la laberintitis experimental y cambios en la estría vascular.....	30
Figura 7: Modelo experimental de Billings.....	31
Figura 8: Esquema de actuación en función de resultado de Mantoux.....	36
Figura 9: Esquema terapéutico de tratamiento de la hipoacusia inmunomediada.....	39
Figura 10: Respuesta audiométrica al tratamiento corticoideo.....	40
Figura 11: Tipo de pauta y dosis corticoidea.....	41
Figura 12: Efecto de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).	44
Figura 13: Escalera terapéutica en hipoacusia inmunomediada.....	45
Figura 14: Preparación e infiltración del infliximab intratimpánico.	49
Figura 15: Administración de corticoide intratimpánico bajo control microscópico.	52
Figura 16: Material para infiltración de corticoide intratimpánico.....	52
Figura 17: Evolución de la PTA 250-500-2000-4000-8000 Hz durante el seguimiento.....	64
Figura 18: Sexo del grupo de estudio de pacientes tratados con azatioprina.	77
Figura 19: Distribución de pacientes con hipoacusia por franjas de edad.....	78
Figura 20: Afectación uni o bilateral en pacientes tratados con azatioprina.....	79
Figura 21: Presencia de enfermedad autoinmune sistémica en los pacientes tratados con azatioprina.....	79
Figura 22: Tipo de hipoacusia en los pacientes tratados con azatioprina.....	80
Figura 23: Meses con historia de hipoacusia en el momento de inclusión en el estudio.....	80
Figura 24: Seguimiento en meses antes de la instauración de azatioprina desde la apertura de la historia clínica.	81
Figura 25: Dosis media de azatioprina utilizada al inicio del tratamiento.....	82
Figura 26: PTA BASAL media y desviación estándar.....	83
Figura 27: Representación de la PTA BASAL por oído.....	83
Figura 28: Representación gráfica de los motivos de suspensión.....	84
Figura 29: PTA FINAL media y desviación estándar.....	85
Figura 30: Representación de la PTA FINAL por oído.....	86

Figura 31: Correlaciones variables en pacientes tratados con azatioprina.	87
Figura 32: Evolución de la PTA en el primer año: análisis por frecuencia (Hz).....	88
Figura 33: Error Bars de audiometría basal (verde) y final (azul) tras tratamiento con azatioprina.....	89
Figura 34: Error Bars de audiometría basal (verde) y 3 meses (azul) tras tratamiento con azatioprina.....	90
Figura 35: Evolución de la PTA basal versus PTA de la última visita.....	92
Figura 36: Evolución de la PTA en pacientes sin tratamiento.....	94
Figura 37: Evolución de la PTA de cada oído 3 meses antes de audiometría basal hasta los 12 meses (seguimiento cada 3 meses).	95
Figura 38: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para el evento recaída.....	100
Figura 39: Comparación de la tasa de recaída entre el grupo tratado con corticoides y el grupo tratado con azatioprina.....	104
Figura 40: Comparación de las curvas de supervivencia del grupo tratado con corticoide (azul) y del grupo tratado con azatioprina (verde).....	105
Figura 41: Número de artículos publicados sobre la búsqueda desde 1943 hasta 2017.	109
Figura 42: Evolución auditiva tras suspensión precoz del tratamiento con azatioprina.....	115
Figura 43: Audiograma que representa la preferencia por las frecuencias agudas en hipoacusia y enfermedad sistémica (LES, Sjögren, Esclerodermia, VKH, Beçhet y AR).....	119
Figura 44: Audiograma que representa la preferencia por las frecuencias graves en hipoacusia y enfermedad sistémica (GPA y síndrome de Susac).....	119
Figura 45: Evolución auditiva de un paciente con LES.....	120
Figura 46: Evolución audiométrica en paciente con hipoacusia neurosensorial progresiva y Enfermedad de Graves.....	120
Figura 47: Evolución audiométrica en caso de hipoacusia fluctuante bilateral.....	125
Figura 48: Evolución audiométrica en oído único con enfermedad organoespecífica.....	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Enfermedades autoinmunes sistémicas y analítica dirigida	35
Tabla 2: Tabla de equivalencia de corticoides.	37
Tabla 3: Efectos secundarios de los corticoides y de la azatioprina	38
Tabla 4: Dosis y pauta de tratamiento corticoideo.	40
Tabla 5: Descenso de corticoides en función de la sospecha.	41
Tabla 6: Fármacos modificadores de la enfermedad clásicos.	43
Tabla 7: Dosis de azatioprina ajustada a peso.	43
Tabla 8: Efectos secundarios de la azatioprina.	46
Tabla 9: Terapias biológicas	48
Tabla 10: Coste económico de las terapias biológicas frente a azatioprina	51
Tabla 11: Criterios de Mc Adam para el diagnóstico de la policondritis recidivante	57
Tabla 12: Descripción basal de los pacientes y de los oídos evaluados	64
Tabla 13: Eficacia del tratamiento en valor del umbral promedio, total y a distintas frecuencias en las visitas sucesivas.	65
Tabla 14: Número de pacientes reclutados por año	75
Tabla 15: Datos demográficos de pacientes tratados con azatioprina	76
Tabla 16: Características demográficas de los pacientes tratados con azatioprina distribuidas por características de la enfermedad	78
Tabla 17: Tiempo de evolución de la hipoacusia en la anamnesis (meses)	81
Tabla 18: Descripción de las PTA basales (31 oídos)	82
Tabla 19: Motivo de suspensión y tiempo de tratamiento con azatioprina (AZA) hasta la suspensión	84
Tabla 20: Descripción de la PTA FINAL, con los 20 oídos de los que se disponen datos evolutivos a los 12 meses de tratamiento.	85
Tabla 21: Matriz de correlación de Spearman en el grupo de pacientes tratados con azatioprina.	86
Tabla 22: Comparación entre PTA basal y PTA a los 12 meses de tratamiento con azatioprina (500-8000 Hz)	87
Tabla 23: Comparación entre PTA basal y PTA a los 12 meses de tratamiento con azatioprina (500-3000 Hz)	88
Tabla 24: PTA media comparando grupos de frecuencias (Hz)	90
Tabla 25: Comparación entre las diferencias encontradas entre las PTAs (dB) por grupo de frecuencias (Hz)	91
Tabla 26: Comparación entre la PTA basal y la PTA de la última visita.	91
Tabla 27: PTA BASAL y a los 3 meses de suspender el tratamiento (3M SIN).	93
Tabla 28: Características demográficas de los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides.	99

Tabla 29: Tiempo de supervivencia medio (meses) antes de la recaída objetivada en el primer año en pacientes tratados exclusivamente con corticoides.	100
Tabla 30: Modelo Cox de riesgos proporcionales.	100
Tabla 31: Tiempo de supervivencia medio antes de la recaída en el Grupo de Azatioprina.	103
Tabla 32: Comparación por intervalos de confianza para el grupo tratado con corticoide y con azatioprina.	103
Tabla 33: Grupo azatioprina: Modelo de Cox.	104
Tabla 34: Grupo azatioprina: Modelo de regresión logística.	105
Tabla 35: Pruebas de igualdad de las funciones de supervivencia de ambos grupos.	106
Tabla 36: Datos demográficos y resultados del grupo tratado con azatioprina versus corticoides.	106
Tabla 37: Reclutamiento de pacientes por año en estudios de hipoacusia inmunomediada.	114
Tabla 38: Afectación audiométrica frecuencial en las enfermedades autoinmunes sistémicas con hipoacusia.	118

**PAPEL DE LA AZATIOPRINA
EN EL MANTENIMIENTO DEL UMBRAL DE AUDICIÓN
EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA
CON RESPUESTA A CORTICOIDES:
RESULTADOS AUDIOMÉTRICOS**

1. INTRODUCCIÓN

El interés principal de la hipoacusia neurosensorial inmunomediada radica en su potencial respuesta al tratamiento médico. Al ser una patología infrecuente y probablemente, infradiagnosticada debido a la ausencia de marcadores específicos, los estudios son de enorme complejidad.

Los estudios disponibles hasta la fecha son heterogéneos y no orientan al clínico a la hora de elegir un tratamiento adecuado. Sin tratamiento, toda hipoacusia inmunomediada está abocada a la pérdida de audición progresiva de uno o ambos oídos, requiriendo incluso un implante coclear para rehabilitación de la discapacidad auditiva profunda que presentan estos pacientes, según evoluciona la enfermedad. Al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, cuanto antes comience el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural; por tanto, la hipoacusia neurosensorial progresiva de reciente comienzo debe ser considerada una prioridad diagnóstica en la práctica clínica.

En el momento actual, los criterios de respuesta y recaída no están extendidos suficientemente y se suele realizar un seguimiento incompleto, con un tratamiento exclusivo de las recaídas con corticoides en pauta corta y/o a dosis bajas. La utilización de dosis efectivas precozmente y durante el tiempo adecuado hace más probable la recuperación auditiva, ya que existe una ventana terapéutica de oportunidad.

La misma respuesta a corticoides es diagnóstica y generalmente transitoria, ya que al disminuir la dosis o suspenderlos el umbral de audición desciende, reforzando el diagnóstico de sospecha. Pero el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada no puede basarse solamente en la administración de ciclos repetitivos de corticosteroides a altas dosis, ya que pueden producir efectos indeseables potencialmente graves, y, además, no controlan la enfermedad. Sin embargo, esta respuesta auditiva a los corticoides debe considerarse como una oportunidad para el paciente, ya que abre las puertas para otros tratamientos a largo plazo. En este punto, los inmunosupresores juegan un papel relevante modificando el curso de la enfermedad.

En el momento actual, son pocos los Hospitales de la Comunidad de Madrid que utilizan inmunosupresores para el tratamiento a largo plazo de la hipoacusia inmunomediada.

1.1. IDEAS PRINCIPALES

- El seguimiento de los pacientes con hipoacusia inmunomediada es incompleto, ya que no se realizan suficientes controles audiométricos durante su evolución.
- Los criterios de medida y de valoración deberían ser comunes para hacer los resultados de los estudios comparables.
- El objetivo en las fases iniciales de la enfermedad debería ser inducir la remisión completa de la enfermedad y durante el seguimiento, mantener la audición en el mejor nivel posible.
- El tratamiento farmacológico no se ajusta al carácter crónico de la enfermedad y los pacientes no tienen un tratamiento de mantenimiento de base.

El tratamiento de la hipoacusia inmunomediada es una carrera contra el tiempo con el único objetivo de cambiar el curso de la enfermedad.

El propósito de esta tesis es demostrar:

- que los pacientes con hipoacusia inmunomediada sufren un deterioro progresivo del umbral de audición sin tratamiento o con tratamientos corticoideos esporádicos, a bajas dosis o con pautas cortas,
- que los pacientes con hipoacusia inmunomediada necesitan un tratamiento inmunosupresor de base en el tratamiento a largo plazo y,
- que los inmunosupresores, además de actuar como ahorradores de corticoides, pueden frenar el deterioro progresivo del umbral de audición.

1.2. ANTECEDENTES

Desde que Brian F McCabe (1) presentara en la literatura la primera serie de casos de hipoacusia inmunomediada en 1979, el interés se ha centrado en buscar un antígeno diana, un marcador de la enfermedad que permita el diagnóstico y un fármaco que mejore la pérdida auditiva y la mantenga en el tiempo.

La hipoacusia neurosensorial inmunomediada es debida a una reacción autoinmunitaria contra las estructuras del oído interno. Puede encontrarse limitada al oído (70% de los casos) o en el seno de una enfermedad autoinmune sistémica (15-30% de los casos). Los síntomas vestibulares (desequilibrio, vértigo) están presentes en la mitad de los pacientes. Entre un 25 y un 50% presentan acúfenos y sensación de taponamiento ótico.

Un 85% de los pacientes que tienen pérdida de audición tienen hipoacusia neurosensorial. La hipoacusia inmunomediada representa un pequeño porcentaje de este grupo. Su incidencia se sitúa en 1/5.000-10.000 casos por año. Se estima que representa menos del 1% de todos los casos de pérdida auditiva. Afecta más a mujeres en la 5ª-6ª década de la vida.

Constituye, no obstante, un importante problema de salud porque la evolución natural de la enfermedad, sin tratamiento, es a la cofosis, con una pérdida completa e irreversible de la audición bilateral.

La enfermedad organoespecífica puede manifestarse de muchas formas a lo largo del tiempo. Una enfermedad que parecía aguda, manifestada quizá por una sordera súbita o una pérdida de audición rápidamente progresiva que sólo afectaba a un oído, puede progresar y terminar afectando al otro.

La hipoacusia neurosensorial también puede ser la manifestación inicial de una enfermedad sistémica, aunque lo habitual es que ambas se relacionen a posteriori, cuando otros síntomas generales se hacen más evidentes o cuando afecta a varios órganos. En estas enfermedades sistémicas establecidas, la hipoacusia neurosensorial suele ser bilateral con una presentación asimétrica y asincrónica.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes sistémicas, hay que tener también en cuenta que existe un espectro amplio de enfermedades de base, que va desde la vasculitis a enfermedades relacionadas con el colágeno tipo II y que, ni todas las hipoacusias neurosensoriales que aparecen en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica son debidas a fenómenos autoinmunes y ni todas responden a corticoides (2)

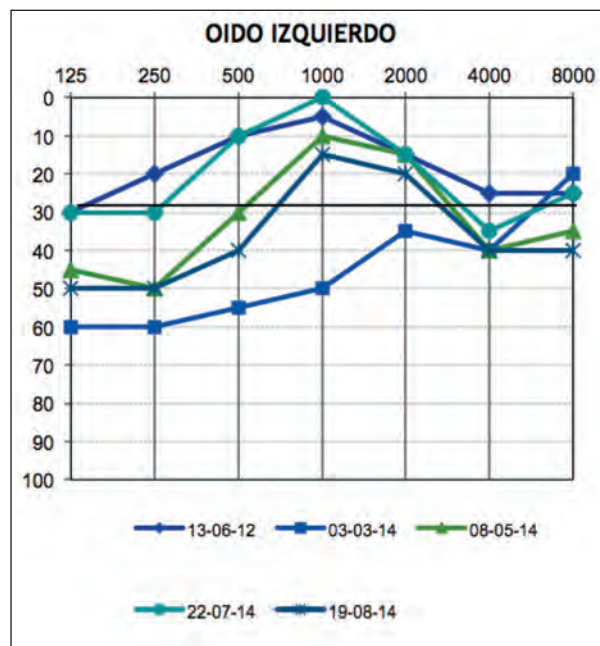


Figura 1: Evolución audiométrica de un paciente con hipoacusia inmunomediada.

En los audiogramas, superpuestos de diferentes fechas, se observa una fluctuación del umbral auditivo aéreo en frecuencias graves en el oído izquierdo de un paciente con hipoacusia inmunomediada.

Hasta la fecha, el diagnóstico de sospecha la hipoacusia inmunomediada es clínico. Se recomienda realizar una historia clínica dirigida, haciendo hincapié en síntomas y signos de otras enfermedades sistémicas asociadas (artralgias, rigidez matutina, lesiones en piel,

xeroftalmia...) y de otras manifestaciones en la esfera ORL presentes (aftas orales, perforación septal, nariz en silla de montar, sinusitis crónica, otitis media crónica...)

Las audiometrías seriadas nos permiten evidenciar el carácter rápidamente progresivo o fluctuante de la hipoacusia (figura 1)

Un perfil analítico inmune básico (hemograma, bioquímica, GOT, GPT, coagulación y ANA) puede servir para los controles analíticos posteriores, aunque su normalidad no descarta por sí misma enfermedad inmunomediada organoespecífica. Habitualmente, cuando no hay enfermedad sistémica asociada, la analítica es completamente normal. Por otro lado, es imprescindible descartar mediante prueba de imagen otra patología del oído interno que curse con hipoacusia neurosensorial, como el schwannoma vestibular.

El concepto clave para el tratamiento adecuado de la hipoacusia inmunomediada es su cronicidad. El tratamiento con corticosteroides orales a dosis elevadas instaurado de forma precoz consigue revertir la pérdida auditiva en un elevado número de casos, pero el control a largo plazo de la enfermedad requiere un tratamiento crónico de base para evitar las recaídas.

Se aconseja una pauta larga a dosis altas de 1 mg/Kg/día de prednisona o equivalente durante 15 días.

Estableciendo un lógico paralelismo con otros procesos autoinmunes como la uveítis autoinmune, en la práctica clínica ya se están utilizando fármacos inmunosupresores como tratamiento alternativo al corticoideo con la intención de mantener la respuesta clínica a largo plazo, siendo mejor tolerados y presentando menos efectos secundarios.

En el momento actual, a pesar del uso de inmunosupresores orales (metotrexato, azatioprina) no existe un inmunosupresor de elección aceptado en el tratamiento a largo plazo de la hipoacusia inmunomediada, pero su potencial efecto modulador de la enfermedad puede ser utilizado para reducir el número de recaídas.

Los fármacos de los que se dispone actualmente son de acción lenta y con un mecanismo de acción poco específico o empírico. Algunos fármacos modificadores de la enfermedad no alteran el curso de la misma, quizá por un uso incorrecto de dosis. Con los tratamientos que se están utilizando en el momento actual existe una elevada tasa de suspensión debido a ineficacia o toxicidad.

En la práctica habitual se utilizan, por tanto, los corticoides orales e intratimpánicos para el control de las crisis, reservando los inmunosupresores (metotrexato, azatioprina y terapias biológicas) para el control de la enfermedad crónica.

1.3. ETIOPATOGENIA

La etiología de la hipoacusia inmunomediada aún no está demostrada, dentro del espectro de enfermedad mediada por células T autorreactivas o por anticuerpos, y a pesar del esfuerzo para definir antígenos diana en el oído interno y la respuesta inflamatoria que desencadena en su ataque (3, 4).

En general, se cree debida a una pérdida de la tolerancia inmunológica en un individuo genéticamente predispuesto y expuesto a factores ambientales precipitantes, por ejemplo, una viriasis o un traumatismo, aunque la laberintitis simpática es extremadamente rara (5)

A pesar del posible papel de los virus en la iniciación de la respuesta y su posible reacción cruzada con antígenos del oído interno, no está justificada la realización de serologías específicas en la hipoacusia inmunomediada (6)

Disponemos de escasa información genética con probable asociación a una susceptibilidad para presentar la enfermedad, pero no con la severidad de la misma: DRB1*0301, DRB3*0101, DQB1*0201 y DPB1*0401. Se ha descrito una disminución del alelo DQB1*0301 en este tipo de pacientes (7), lo que podría conferirle un probable efecto protector.

La susceptibilidad fue descrita por Bowman en 1987, tipando suero de 39 pacientes para antígenos HLA-A, B, C y DR. Se objetivó un incremento de Cw7 en un 51% de los pacientes comparados con un 21% de los 627 controles (riesgo relativo, 3.95). También se observó una tendencia al aumento de frecuencia de Cw4, B35 y a la disminución de DR4 (8).

Algunas características del oído interno lo hacen diferente: carece de linfocitos, no tiene drenaje linfático y presenta una barrera hemato-laberíntica.

Los linfocitos entran en el oído interno a través de la circulación, en concreto a través de la vena del modiollo. La barrera hemato-laberíntica protege del daño inflamatorio, pero también es el punto de activación de la respuesta inmune cuando se estimula apropiadamente (9). En el saco endolinfático se convierte así en un sitio estratégico de vigilancia inmunológica.

Sabemos también que existen inmunoglobulinas en la perilinfa, que el saco endolinfático está rodeado de vasos linfáticos, capilares fenestrados y vénulas y que presenta células inmunocompetentes (linfocitos y macrófagos) e IgA secretora (10). Dado que su bloqueo reduce la respuesta inmune en el oído interno de una forma muy marcada, el saco endolinfático podría ser un iniciador y potenciador de la respuesta inmune (IL-2).

Existen modelos animales de laberintitis experimental organoespecífica en modelo de cobayas inmunizadas con KLH - keyhole limpet hemocyanin (11, 12) o coclina y beta-tec-torina y modelos animales de enfermedad autoinmune sistémica, LES-like: ratón MRL-Fas lpr y ratón C3H-Fas lpr.

En el estudio de Harris de 1987 (13), se inmunizaron cobayas con antígenos heterólogos de oído interno. Estos animales desarrollaron anticuerpos en suero y perilinfa y, 12 de los 38 oídos analizados, aumentaron el umbral del potencial auditivo. Ese mismo año, se demostraron anticuerpos en el suero de pacientes con enfermedad del oído interno mediante estudios inmunohistoquímicos empleando tejido hepático humano (14)

Los tests inmunológicos de rutina no fueron suficientes para predecir la utilidad del tratamiento corticoideo en este tipo de pacientes (15)

El tratamiento con plasmaféresis se sugirió ya en 1989, por su potencial para estabilizar o incluso mejorar la audición en pacientes seleccionados (16).

En los estudios experimentales, se ha utilizado el ratón MRL/lpr, que es homocigoto para los genes recesivos lpr y tiene una mutación en el gen FAS que codifica un receptor de superficie celular para apoptosis, muestra una linfadenopatía severa y desarrolla un lupus sistémico-like e hipoacusia coclear a las 20 semanas de edad.

Entre los hallazgos histológicos encontrados en el ratón MRL/lpr destacan la degeneración de las células intermedias (17), el aumento del espacio intercelular y el depósito de IgG en la membrana basal de los vasos de la estría y en las células marginales de la estría (figura 2)

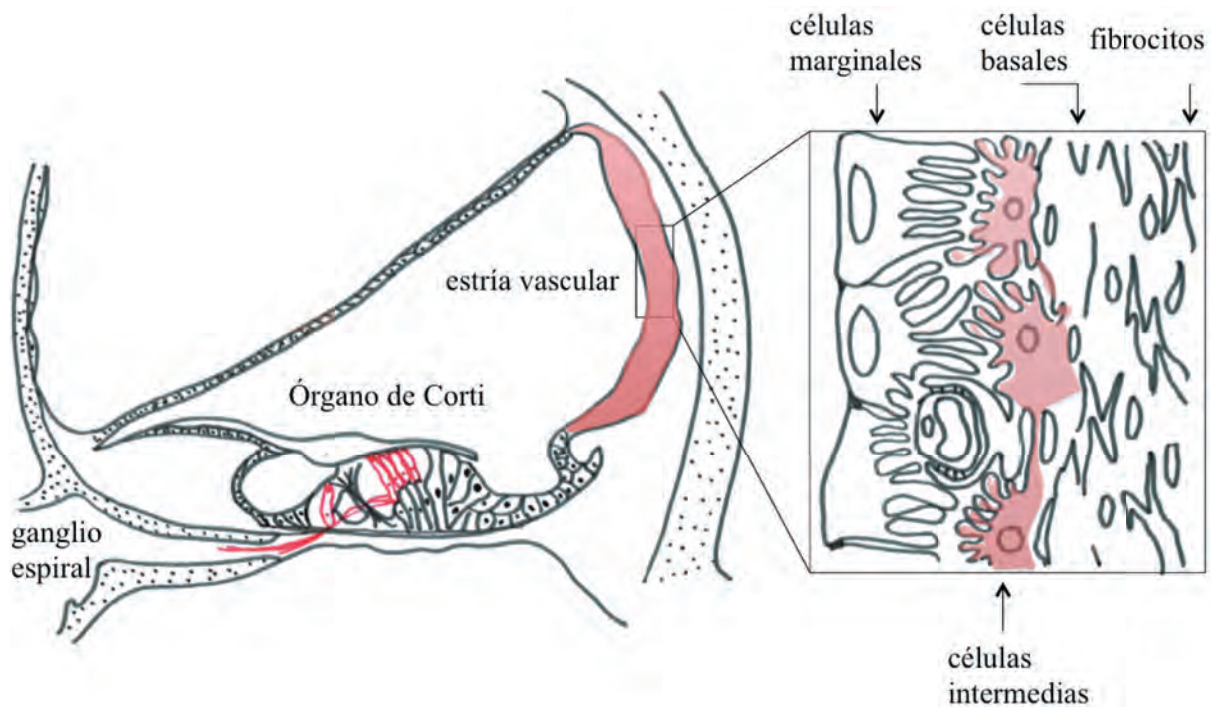


Figura 2: Detalle de las células intermedias en la estría vascular.

Hallazgos histológicos en laberintitis experimental con ratones ratón MRL/lpr: Degeneración de las células intermedias, aumento del espacio intercelular y depósito de IgG en la membrana basal de los vasos de la estría y en las células marginales de la estría.

Otros estudios con este mismo tipo de ratón, sugieren que los receptores de superficie de ADN de las células del laberinto membranoso coclear están anormalmente ocupados por anticuerpos circulantes (18,19)

La utilidad del ratón MRL/lpr, como modelo de hipoacusia inmunomediada, se discute en un artículo posterior (20), al comprobar que la audición no siempre se deteriora y que no se objetivaron cambios histológicos, concluyendo que el depósito de IgG en los capilares de la estría vascular no es un factor suficiente para inducir la pérdida auditiva.

Sin embargo, otros estudios realizados en el modelo de ratón MRL/MpJ-Fas (lpr) que evalúan el efecto de la prednisona en la mejoría/mantenimiento del umbral auditivo en los ratones tratados (21, 22) recomiendan la utilización de este ratón autoinmune como modelo para la respuesta a tratamientos.

En 2000, también en este tipo de ratón, se comprueba que el trasplante de médula ósea (TMO) puede prevenir el desarrollo de enfermedad autoinmune. En este estudio, los ratones MRL/lpr con nefritis e hipoacusia recibieron ciclofosfamida e irradiación y posteriormente trasplante de médula ósea de ratón C57BL/6 y no desarrollaron nefritis ni hipoacusia. Otro trabajo de 2005, apoya el uso del TMO como tratamiento de la hipoacusia autoinmune experimental (23)

En los ratones C3H/lpr, modelo de lupus eritematoso, la patología también se focaliza en la estría vascular (24); así mismo, se ha encontrado un engrosamiento de la membrana basal y una ruptura de la barrera hemato-endolinfática (25)

En un modelo de cobayas (26), que utiliza tejido de estría vascular de conejos para inducir una enfermedad organoespecífica, se objetivó un hidrops endolinfático y un daño endotelial con aumento de permeabilidad a nivel de la estría vascular. Ese modelo sirvió para postular el papel de los inmunocomplejos IgG en la enfermedad inmunomediada del oído interno.

En otro trabajo, que utiliza el oído interno de cobayas como antígeno (27), se constató un hidrops endolinfático y una pérdida de estereocilios. Se objetivó activación linfocitaria y producción de anticuerpos circulantes.

Las cobayas también se han utilizado para comprobar los niveles cocleares de hidroclorona, metilprednisolona y dexametasona tras su administración oral, intravenosa y tópica, encontrando la mayor concentración en caso de administración tópica (28)

También se ha postulado una alteración de la función de ATPasa Na^+K^+ y SDH (succinate dehydrogenase) en la estría vascular y en el saco endolinfático (29). Determinando los niveles de ATPasa Na^+K^+ en ratones MRL-Fas(lpr) mediante estudio inmunohistoquímico y análisis densitométrico de la imagen (30), se concluye que la lesión coclear restringida a la estría vascular es debida a una degeneración celular, que determina una ruptura de la barrera perilinfática-endolinfática y no a un descenso de los niveles enzimáticos de ATPasa Na^+K^+ .

En 1998, se propuso el anticuerpo anti-sulfato-3 glucoronil lactosaminil paraglobosida (SLGP) como marcador de hipoacusia inmunomediada (31) ya que está presente sólo en el nervio auditivo dentro del oído interno.

Un estudio posterior puso énfasis en las células de sostén. La infusión en las cócleas de cobayas del anticuerpo monoclonal KHRI-3 da lugar a una pérdida de las células ciliadas y la consiguiente pérdida auditiva. Este anticuerpo monoclonal murino (IgG1) contra el epitelio coclear de la cobaya tiñe las células falángicas externas y la porción apical de los procesos de las células Deiters (figura 3). Se han encontrado anticuerpos con propiedades similares en un 51% de los pacientes con diagnóstico clínico de hipoacusia inmunomediada (32)

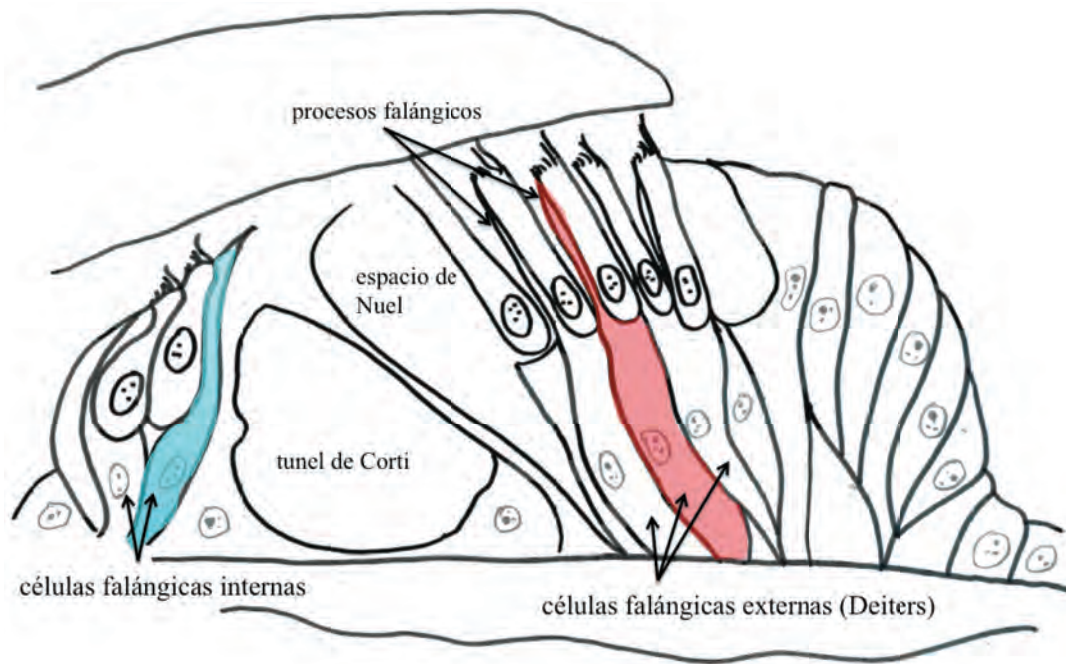


Figura 3: Detalle del órgano de Corti con las células fálngicas.

El anticuerpo monoclonal KHRI-3 (Kresge Hearing Research Institute-3) tiñe las células fálngicas externas y la porción apical de los procesos fálngicos de las células Deiters.

En la laberintitis experimental de los trabajos de García Berrocal en 2000 (33), la respuesta inmune inicial aparece en la vena espiral del modíolo (vena modiolar común) que permite el acceso de polimorfonucleares (PMN), macrófagos y linfocitos, en este orden (figura 4). La vena espiral tiene un papel crítico en la respuesta inflamatoria, ya que es por donde los linfocitos penetran en el oído interno como respuesta a diferentes estímulos (IL-2, ICAM-1) que parecen provenir del saco endolinfático.

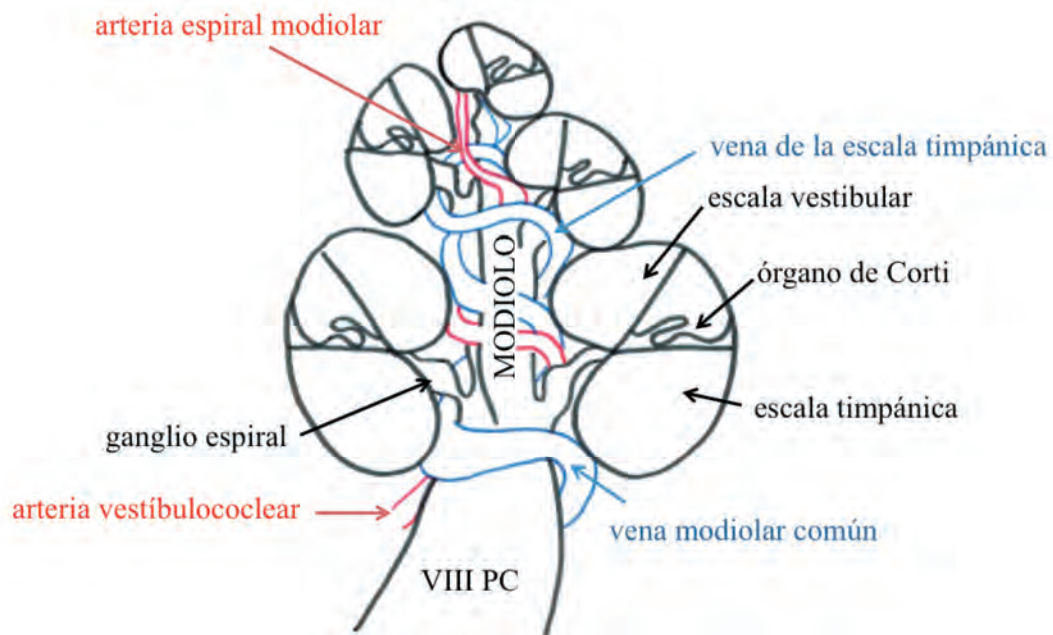


Figura 4: Sección de la cóclea y vascularización.

Los linfocitos penetran en el oído interno a través de la vena espiral como respuesta a diferentes estímulos (IL-2, ICAM-1) que parecen provenir del saco endolinfático.

En una fase tardía, se generan anticuerpos contra las células endoteliales, inmunocomplejos y se activan los linfocitos T. En este momento, ya se produce una vasculitis inespecífica con liberación de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-alfa. De la interacción de las células T, con las células presentadoras de antígenos, se producirán linfocitos específicos y células de memoria que terminan favoreciendo la fibrosis/osificación de la matriz inflamatoria (figura 5)

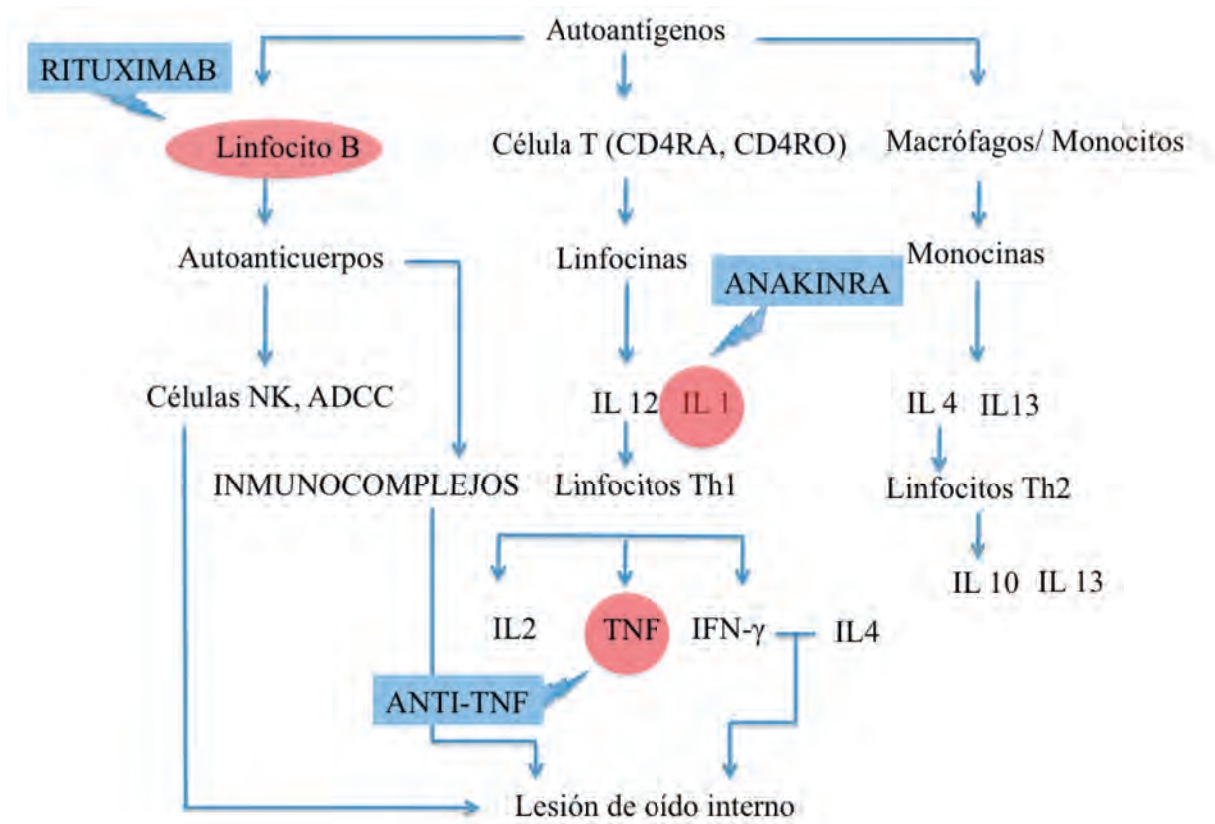


Figura 5: Mecanismo autoinmune propuesto de la enfermedad inmunomediada del oído interno y lugares de acción de los distintos fármacos biológicos (rituximab, anakinra y anti-TNF).

ADCC: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. NK: Natural killer.

En enfermedades concretas, como el lupus eritematoso sistémico, se ha descrito microtrombosis por anticuerpos antifosfolípido. Incluso se ha postulado el síndrome fosfolípido del oído interno (34)

Utilizando los tests de antígenos no-específicos, se propuso en 1994, la activación de los linfocitos T citotóxicos como marcadores precoces de un perfil de riesgo clínico en pacientes con hipoacusia inmunomediada (35)

En 2005, se propuso la utilización del interferón-gamma producido por las células-T para la diagnóstico de la enfermedad inmunomediada del oído interno (36)

Varios son los antígenos en la laberintitis experimental implicados en esta secuencia inflamatoria (37): RAF-1 (en la membrana basilar, órgano de Corti, estría vascular, ligamento espiral y epitelio vestibular), colágeno tipo II (38, 39 40) y IX, beta-tectorina y cocolina (en

la matriz extracelular), beta-tubulina (en microtúbulos de células sensoriales y de sostén), proteína P0 (en nervio acústico y ganglio espiral) y KHRI-3 (en células de sostén).

Existe un aumento de la permeabilidad de la estría vascular por degeneración celular y diversas dianas antigénicas (figura 6).

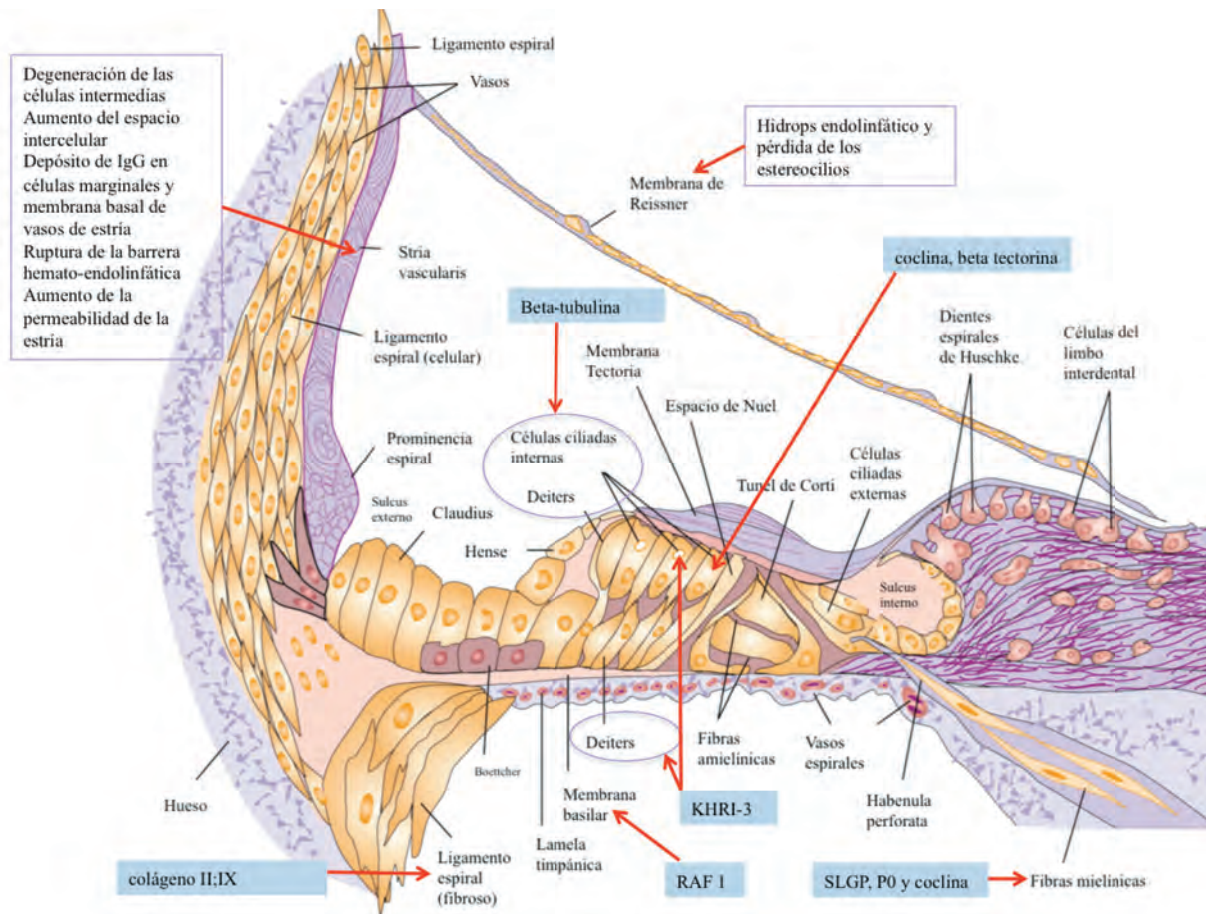


Figura 6: Antígenos descritos en la laberintitis experimental y cambios en la estría vascular.

RAF-1 (Factor 1 Activado por Ras), en la membrana basilar, órgano de Corti, estría vascular, ligamento espiral y epitelio vestibular; colágeno tipo II y IX, en el ligamento espiral; beta-tectorina y coclina, en la matriz extracelular; beta-tubulina, en microtúbulos de células sensoriales y de sostén, proteína P0, en nervio acústico y ganglio espiral y KHRI-3 (Kresge Hearing Research Institute-3), en células de sostén.

En los estudios experimentales de Solares de 2004 (41) utilizando coclina (Coch 131-150) y beta-tectorina (beta-tectorin 71-90) para inducir hipoacusia en ratones SWXJ, constatan que cada péptido activa selectivamente las células T (CD4+) con un fenotipo proinflamatorio Th1-like y que, transferidas a ratones sanos, inducen hipoacusia (figura 7)

Esta es la confirmación experimental de que la hipoacusia inmunomediada puede ser una enfermedad organoespecífica mediada por células T (42).

Se ha utilizado la HSP70, coclina y beta-tectorina recombinante para el estudio de pacientes con hipoacusia neurosensorial de origen desconocido, encontrando una prevalencia del 33, 14 y 2% (43). Los anticuerpos anticoclina se observaron en los pacientes HSP70 negativos, sugiriendo el valor aditivo, de este tipo de test, en el diagnóstico de la hipoacusia neurosensorial idiopática.

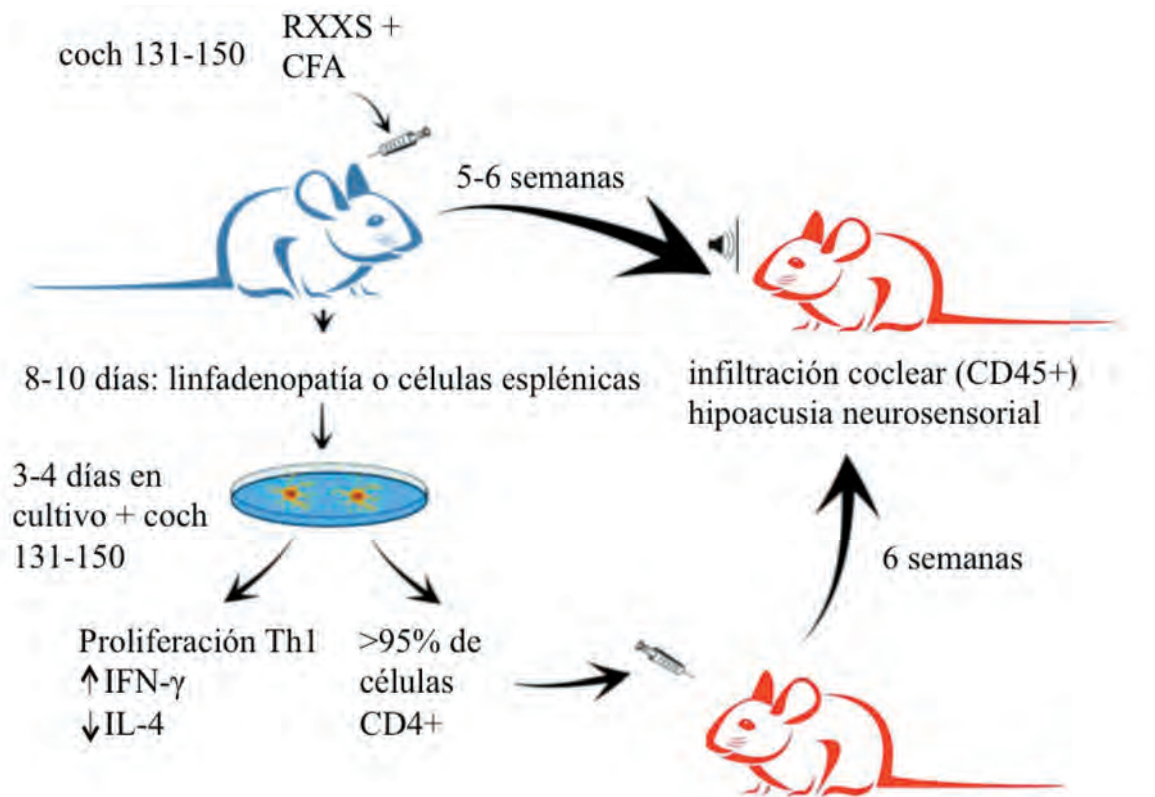


Figura 7: Modelo experimental de Billings.

Inmunización de ratones SWXJ con Coch 131-150. El péptido RXXS de la proteína extracelular coclina con adyuvante completo de Freund (CFA), indujo células CD45⁺ en la cóclea e hipoacusia en el ratón a las 5-6 semanas. Los ganglios linfáticos y las células esplénicas cultivadas 8-10 días mostraron la citocina Th1 (aumento de la producción de IFN-γ y bajos niveles de IL-4) tras la re-estimulación in vitro con Coch 131-150. La citometría de flujo confirma la reactivación preferente de linfocitos T CD4⁺. Después de la re-estimulación in vitro con el péptido, la población enriquecida de CD4⁺ indujo hipoacusia 6 semanas después en ratones nativos, irradiados histocompatibles. Los mismos resultados se obtuvieron con β-tectorina 71-90.

En los estudios realizados con coclina recombinante humana y análisis ELISPOT (44), se ha encontrado una elevada frecuencia de células T específicas contra esta proteína, que es una de las más predominantes en el oído interno, productoras tanto de IFN-γ como de IL-5. Las células T son CD4⁺ y CD8⁺ en algunos pacientes y sólo CD8⁺ en otros. Estos anticuerpos anti-coclina también se han encontrado en pacientes con hipoacusia inducida por ruido o por la edad.

En un estudio de 2008 que analiza sangre de 17 pacientes con hipoacusia inmunomediada (45), 16 pacientes con hipoacusia inducida por ruido y 100 controles, se valora la capacidad de las células T CD4⁺CD25⁺ para suprimir la proliferación y la secreción de interferón gamma y se objetiva un defecto en la función inmunosupresora de los linfocitos T CD4⁺CD25⁺.

El gen COCH codifica la coclina, considerado un autoantígeno en la enfermedad inmunomediada del oído interno. La coclina constituye el 70% de las proteínas del oído interno, siendo la isoforma p63s específica del oído interno (46). Mutaciones de este gen producen hipoacusia genética autosómica dominante (DFNA9). Esta proteína se ha detectado en las células en forma de huso a lo largo de las fibras nerviosas entre el ganglio espiral y el epitelio sensorial. Estas células acompañan a las neuronas en la habenula perforata.

Los anticuerpos frente antígenos de las células de soporte pueden tener un valor en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hipoacusia inmunomediada, según algunos autores. La presencia de este anticuerpo se ha asociado a recuperación auditiva tras corticoterapia (47)

En el momento actual también se están realizando estudios con otospiralina, gap-junctions, canales de K^+ , ATPasa Na^+K^+ dependiente y receptores de glucocorticoides (48)

Especial interés tiene la patogenia del síndrome de Cogan, porque puede ser un modelo de enfermedad inmunomediada del oído interno, dado que existe una similitud antigénica de la proteína Lambda 1 del Reovirus III, con autoantígenos como el SSA/Ro y con proteínas del oído interno presentes en el epitelio sensorial y en las células endoteliales del oído interno: la conexina 26 y la proteína DEP-1/CD148 (49) y, además, una susceptibilidad genética a presentar la enfermedad (HLA A9 y Bw1). Los anticuerpos IgG contra esta proteína, purificada del suero de pacientes con Síndrome de Cogan induce además la enfermedad en ratones.

Este concepto de similitud antigénica es similar al que se produce con la mutación A1555G en el gen del rRNA 12S del genoma mitocondrial, que es responsable de una hipoacusia no sindrómica, así como de un incremento en la susceptibilidad a la acción ototóxica de los aminoglucósidos. Parece ser que la mutación A1555G aumenta la similitud del rRNA 12S humano con su homólogo 16S bacteriano, produciendo un incremento en la unión del antibiótico. La alta concentración que alcanzan los aminoglucósidos en la endolinfa y en la perilinfa provocaría un mayor daño en las células del oído interno.

En cuanto a la proteína HSP70 (Heat shock protein 70), propuesta como antígeno co-clear putativo, no hay una evidencia confirmada de su utilidad en estos momentos y de si existe una verdadera implicación patogénica real o es un epifenómeno. En un estudio con ratones inoculados (50) no había cambios en los potenciales auditivos y, aunque el ratón creó anticuerpos anti-HSP70, no hubo daño en la vía auditiva. Los autores concluyen que esta proteína siendo antigénica, crea unos anticuerpos que no son inmunopatogénicos ni cocleopáticos.

El anticuerpo frente a la proteína murina HSP-70 se utilizó, no obstante, para diagnóstico clínico (Oto blot test), considerando un test positivo como un predictor de la respuesta a corticoides en pacientes con sordera súbita inmunomediada (51). También se sugirió el uso combinado con PET (positron emission tomography) para el diagnóstico de la enfermedad (52).

En la actualidad se considera un fenómeno de reacción cruzada con proteínas del oído interno (53) y un antígeno no específico asociado a varias respuestas inflamatorias.

Por último, los estudios histológicos que encontramos en la literatura ofrecen hallazgos inespecíficos, entre los que destacan tanto la fibrosis y osteogénesis como la atrofia celular secundaria a isquemia por vasculitis inespecífica.

Para conocer el efecto de los corticoides en el oído interno debemos saber que estos fármacos tienen receptores en las células de sostén del órgano de Corti y que reducen el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y macrófagos en el foco inflamatorio y que, además, inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Los corticoides también inhiben la secreción y activación del sistema IL-1, la INF- γ , la recirculación de células CD4⁺T, suprimen las células T activadas e inducen apoptosis de los linfocitos activados.

Así mismo, favorecen la vasodilatación, aumentan el flujo microvascular de la cóclea, interfirieren con la función de las células endoteliales y los fibroblastos y aumentan los niveles de ATPasa Na⁺K⁺ en el oído interno (54).

Para comprobar si el efecto de los corticoides se debía a su efecto antiinflamatorio o al transporte de Na⁺, se utilizó aldosterona, un mineralcorticoide que sólo aumenta el transporte de Na⁺. Se comprobó en ratones MRL/MpJ-Fas (lpr) que los tratados con aldosterona mejoraban el umbral de audición (55), lo que informaba de la restauración del balance iónico coclear como responsable de la mejoría.

Estudios experimentales, han evidenciado que un 25% de los pacientes con enfermedad inmunomediada del oído interno tienen células T productoras de INF- γ .

La laberintitis experimental también se ha utilizado para testar tratamientos posibles. En un estudio de laberintitis inducida por KLH en cobayas, el etanercept fue capaz de reducir la inflamación en el grupo tratado (56)

En otro estudio experimental de Lobo en 2006 (57), con 25 cobayas distribuidas en un grupo control, un grupo tratado con 6-metilprednisolona y un grupo tratado con etanercept, se concluye que los antiTNF α son tan efectivos como los corticoides en la mejoría de la audición con respecto al control.

Los estudios realizados en ratones BALB/c con β -tubulina (58) sugieren que la hipoacusia inmunomediada es una enfermedad autoinmune órgano-específica mediada por células T y atribuible a la pérdida de la función supresora de estas células T reguladoras. La inmunización de los ratones dio lugar a una pérdida de las células ciliadas e hipoacusia. Esta pérdida de audición se reprodujo en ratones nativos BALB/c al recibir las células T activadas con tubulina. La respuesta a la β -tubulina implicaba los linfocitos T CD4⁺ productores de IFN- γ .

Se ha utilizado también perilinfa de pacientes implantados (59) con hipoacusia inmunomediada y se ha observado que no induce expresión del receptor tipo II (mIL1R2) de la interleucina 1. La IL1R2 atrapa la interleucina 1 beta y no se desencadena la respuesta inflamatoria. La expresión de IL1R2 es inducida por dexametasona. Su expresión es, por tanto, un factor protector.

La interleucina 1-beta (IL-1 β) está sobreexpresada y regulada de forma anormal en los pacientes con hipoacusia inmunomediada no respondedores (60). Esto podría justificar la pérdida de respuesta a los corticoides con el tiempo. La IL-1 β induce la expresión de MMP-9 (matrix metalloproteinase-9). Ambas están elevadas en el suero de este tipo de pacientes que no responden a los corticoides. En estos casos, es posible la represión de la IL-1 β con anakinra.

También se han utilizado células pluripotenciales de médula ósea de cobayas que expresan IL-4 para demostrar que la pérdida auditiva se recupera en un grupo al que se les transfiere mediante un lentivirus recombinante (61)

Otro estudio que utiliza también un vector vírico administrado en la escala timpánica, para investigar la eficacia de la terapia génica en la hipoacusia inmunomediada, demuestra que los grupos de cobayas que recibieron el gen con el ligando Fas o con la IL-10 mejoraron su umbral auditivo (62)

La utilización de vectores (adenovirus) para introducir genes recombinantes localmente puede ser el futuro del tratamiento médico de la hipoacusia inmunomediada.

A pesar de la valiosa información que ofrecen los estudios experimentales, los modelos animales no son superponibles al humano, de ahí la relevancia de los resultados obtenidos en los estudios clínicos.

1.4. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA ORGANOESPECIFICA: ASPECTOS CLÍNICOS

La hipoacusia inmunomediada organoespecífica hace referencia a la pérdida auditiva neurosensorial, acompañada o no de vértigo y/o acúfenos, que responde a un tratamiento corticoideo, una vez descartadas otras causas de hipoacusia neurosensorial con tratamiento específico (tumores, trauma acústico, ototoxicidad, fracturas de peñasco, meningitis, HIV, sífilis o enfermedad familiar).

A continuación, consideraremos la enfermedad inmunomediada de oído interno no asociada a enfermedad autoinmune sistémica. En la enfermedad sistémica, la hipoacusia suele pasar desapercibida para pacientes y médicos y la gravedad de la afectación de otros órganos suele marcar el tratamiento de la enfermedad.

1.4.1. ANAMNESIS: VALORACIÓN MULTIDISCIPLINAR

Para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con hipoacusia inmunomediada se recomienda una valoración conjunta con otros especialistas acostumbrados al manejo de inmunosupresores, como por ejemplo los reumatólogos y/o médicos internistas especializados en enfermedades autoinmunes. La valoración por parte del reumatólogo/internista determinará si existe enfermedad autoinmune sistémica en ese momento. Se hará hincapié en los antecedentes personales, las alergias medicamentosas y el tratamiento habitual del paciente. El interrogatorio dirigido se centrará en la presencia de lesiones cutáneas o induración de la piel, xeroftalmia y xerostomía, la aparición de úlceras orales o genitales y la existencia de inflamación articular o rigidez matutina. También es relevante la historia de abortos, los antecedentes de trombosis venosa y el diagnóstico de asma. En la mayoría de los casos, no hay afectación sistémica y los controles analíticos son normales, lo que no descarta enfermedad inmunomediada organoespecífica.

Por parte del otorrinolaringólogo, es fundamental la anamnesis y la exploración otológica. La mayoría de los pacientes presentan una otoscopia sin hallazgos. Enfermedades sistémicas como la granulomatosis con poliangéitis, (GPA, antes enfermedad de Wegener) pueden manifestarse inicialmente como una otitis media serosa persistente (63) o encon-

trar en la otoscopia cambios propios de la otitis media crónica evolucionada. La audiometría determinará si la hipoacusia es transmisiva (posible en GPA) o neurosensorial (en la mayoría de los casos).

1.4.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la primera consulta se recomienda la realización de una analítica básica, ampliada según sospecha clínica (tabla 1): hemograma, bioquímica (GOT/GPT), velocidad de sedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR) y anticuerpos antinucleares (ANA).

Tabla 1: Enfermedades autoinmunes sistémicas y analítica dirigida

ENFERMEDAD AUTOINMUNE	ANALÍTICA DIRIGIDA
Lupus eritematoso sistémico	ANA, anti-DNA, anti-Sm, complemento
Síndrome antifosfolípido	Coagulación, aCL
GPA - Granulomatosis de Wegener	C-ANCA, antiproteinasa 3, Cr, Orina
Policondritis recidivante	Diagnóstico clínico (ANCA)
Panarteritis nodosa	P-ANCA (antimieloperoxidasa)
Síndrome de Cogan	Diagnóstico clínico
EGPA - Síndrome de Churg-Strauss	P-ANCA, eosinofilia, Radiografía de tórax
Síndrome de Sjögren	ANA, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), proteinograma
Esclerodermia	Anti-Scl70, anti-centrómero
Síndrome de Susac	RM cerebral, diagnóstico clínico
Enfermedad de Beçhet	Diagnóstico clínico (HLA-B51)
Artritis Reumatoide	FR, anti-péptido citrulinado (anti-CCP)

Además, ante todo tratamiento corticoideo a largo plazo es recomendable la realización de una prueba de Mantoux y una radiografía de tórax. Si el paciente ya está tomando corticoides y para evitar el efecto Booster (una reacción muy débil de respuesta a la prueba de la tuberculina) se recomienda repetir la prueba a los 7-10 días, considerando la primera respuesta un falso negativo. Si la prueba de Mantoux es positiva se deben seguir las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento (EMA) para el control del riesgo de tuberculosis.

El test de tuberculina es positivo si es mayor de 5 mm. En caso de patología en la radiografía (RX) de tórax se recomienda tratamiento con isoniacida 9 meses (figura 8).

En la práctica clínica habitual, se reservan las solicitudes de Mantoux y radiografía de tórax cuando se van a iniciar tratamientos biológicos.

Las otoemisiones acústicas (OEA) y los potenciales evocados auditivos (PEATC) son pruebas de utilidad como técnicas diagnósticas complementarias en las enfermedades autoinmunes con afectación auditiva, aunque no son imprescindibles. Aún está por determinar su utilidad como herramienta de monitorización objetiva de respuesta al tratamiento.

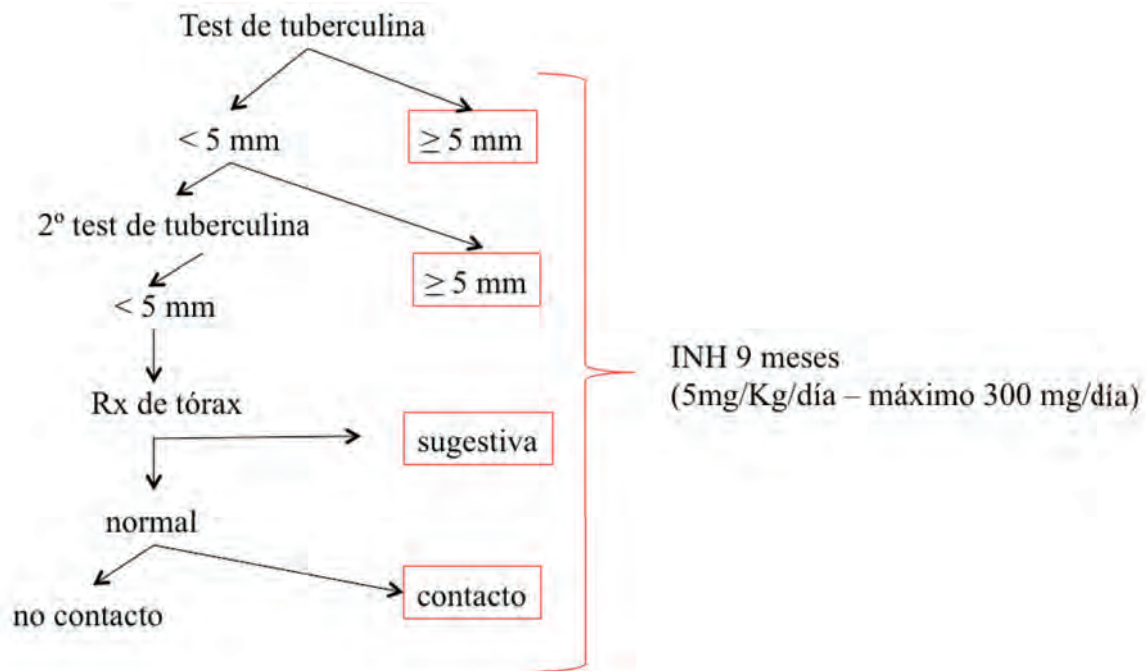


Figura 8: Esquema de actuación en función de resultado de Mantoux.

Los test positivos (≥ 5 mm), en caso de radiografía de tórax sugestiva y contacto, se aconseja tratamiento con isoniacida (INH) 9 meses.

1.4.3. PRUEBAS DE IMAGEN

La resonancia magnética (RM) y la tomografía computerizada (TC) suelen solicitarse para descartar otras causas de hipoacusia. Si se sospecha hipoacusia inmunomediada de inicio súbito se recomienda realizar RM con gadolinio en la fase aguda de la enfermedad. Esta técnica permitiría demostrar un aumento de señal intrínseco o un realce tras la administración de contraste en la cóclea y/o laberinto (⁶⁴, ⁶⁵). En el momento actual y en la mayoría de los Hospitales, no suele estar disponible de forma tan precoz. El protocolo descrito es el mismo que para el estudio de alta resolución con cortes de 2 mm de la sordera súbita (66)

La laberintitis inmunomediada en fase aguda produce realce de la membrana laberíntica en la RM con contraste (67) Este realce puede aparecer tanto en cóclea como en vestíbulo y es debido a una solución de continuidad de la barrera hemato-laberíntica secundaria a inflamación. La laberintitis evoluciona a fibrosis/calcificación, describiéndose como laberintitis osificante en la TC. Se ha descrito realce coclear bilateral en la RM 3D-FLAIR, en el síndrome Cogan y en la granulomatosis con poliangeítis MPO-ANCA positiva (68). Otro hallazgo presente en la hipoacusia inmunomediada es la obliteración parcial de conductos semicirculares, que puede indicar obliteración aguda y/o una calcificación residual.

En el síndrome de Susac, la RM es crucial para el diagnóstico, evidenciando lesiones en cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular, pedúnculos cerebelosos y centros semio-va-les. Las lesiones callosas involucran típicamente las fibras centrales y son, probablemente, patognomónicas (69). Son lesiones pequeñas y bien delimitadas, esféricas, hiperinten-

sas en secuencias FLAIR y T2 e hipointensas en T1, con aspecto en sacabocados y que se encuentran en el centro de haces de fibras del cuerpo calloso. Se cree que son microinfartos. No se objetiva realce con gadolinio y desaparecen meses después.

1.4.4. ESQUEMA TERAPÉUTICO

A fecha de hoy, no existe un consenso en el diagnóstico ni pruebas diagnósticas concluyentes que ratifiquen el diagnóstico certero de hipoacusia inmunomediada, por lo que el diagnóstico es clínico. En la bibliografía hay pocos ensayos bien controlados y las conclusiones se basan en series cortas y/o casos aislados.

Si a esto sumamos la inaccesibilidad del oído interno para las muestras, el panorama resulta muy complejo. El diagnóstico, en la práctica clínica, se realiza en base a una pérdida de audición neurosensorial confirmada por la audiometría inicial y su respuesta a corticoides orales.

Los pacientes susceptibles de tratamiento corticoideo (dosis alta/pauta larga) son aquellos con hipoacusia neurosensorial progresiva, unilateral o bilateral, pacientes con hipoacusia neurosensorial fluctuante y pacientes con tres o más episodios de sordera súbita.

1.4.5. CORTICOIDES ORALES

Los corticoides son inmunosupresores de absorción oral. El 90% viajan unidos a proteínas y un 10% como fracción libre, que es la farmacológicamente activa. Tienen una acción antiinflamatoria, inhibiendo la vía del ácido araquidónico y una acción inmunomoduladora, que inhibe la función linfocitaria. Existe una equivalencia entre los diferentes corticoides que hay que conocer a la hora de decidir la dosis (Tabla 2).

Tabla 2: Tabla de equivalencia de corticoides.

Fármaco	Equivalencia dosis oral (mg)	Actividad antiinflamatoria relativa	Vida media (horas)	Vía de administración
Acción Corta				
Cortisona	25	0.8	8-12	no disponible oral, im, iv
Hidrocortisona	20	1	8-12	
Acción intermedia				
Prednisona	5	4	18-36	oral
Metilprednisolona	4	5	18-36	oral, im, iv, local
Deflazacort	6-7,5	4	18-36	
Triamcinolona	4	5	18-36	im, local
Acción prolongada				
Dexametasona	0.75	25	36-54	oral, im, iv

Para el tratamiento inicial de la hipoacusia inmunomediada se utilizan dosis consideradas altas (por encima de 30 mg) o muy altas (bolos de corticoides). El régimen de administración debe ser en dosis única matinal, evitando los corticoides de acción prolongada, con una disminución gradual de la dosis, reservando los bolos si hay un compromiso en la función del órgano. La respuesta a corticoides es inmediata y bien tolerada durante 15-30 días. Las dosis repartidas en el día tienen una potencia superior y más efectos secundarios que la dosis única, aunque la cantidad total diaria sea la misma. Si el paciente precisa una dosis de mantenimiento de corticoides orales, se recomienda que sea de 7,5 mg/día o inferior.

Es aconsejable realizar una dieta baja en hidratos de carbono y sal, asociar siempre calcio (1000 mg) y vitamina D (800 UI) y un protector gástrico en caso de factores de riesgo de úlcus péptico, como son el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la edad superior a 60 años, la anticoagulación, los antecedentes de úlcera y las enfermedades debilitantes (diabetes mellitus, otra conectivopatía, etc.)

En situaciones graves de estrés (cirugías, infecciones...) y si el paciente toma corticoides orales desde hace más de 2 meses, se recomienda la administración de un suplemento de corticoides preoperatorio, utilizando hidrocortisona 100 mg intravenosa, 2 horas antes de la cirugía, y después a dosis de 50 mg cada 8 horas hasta la tolerancia oral, recuperando en ese momento la dosis previa vía oral.

Si la cirugía a la que va a someterse un paciente que toma corticoides orales, es una cirugía menor, con anestesia local, no se precisa tratamiento adicional y el paciente puede tomar su dosis diaria cuando inicie la tolerancia.

Los efectos secundarios más frecuentes de los corticoides (tabla 3) son aumento de apetito, Cushing, aumento de peso, hirsutismo, aumento de las cifras de glucemia, HTA, estrías cutáneas, fragilidad capilar y osteopenia. Pueden producir cataratas, osteoporosis y aplastamientos vertebrales, aumento del riesgo de infecciones y de reactivación de la tuberculosis (70) y tomados a largo plazo, miopatía esteroidea, que se caracteriza por tener una creatinfosfokinasa (CPK) normal. En caso de miopatía esteroidea se requiere un descenso de la dosis y la realización de ejercicio físico para recuperar la masa muscular.

Tabla 3: Efectos secundarios de los corticoides y de la azatioprina

CORTICOIDES	AZATIOPRINA
Aumento de apetito	Gastrointestinales: náuseas, pérdida de apetito, diarrea (20-60%)
Cushing	Hepatotoxicidad (5%)
Aumento de peso	Citopenias
Hirsutismo	Infecciones
Aumento cifras de glucemia	
HTA	
Estrías cutáneas	
Fragilidad capilar	

A continuación, se expone el esquema terapéutico basado en corticoides seguido para el tratamiento de los pacientes con hipoacusia inmunomediada (figura 9).

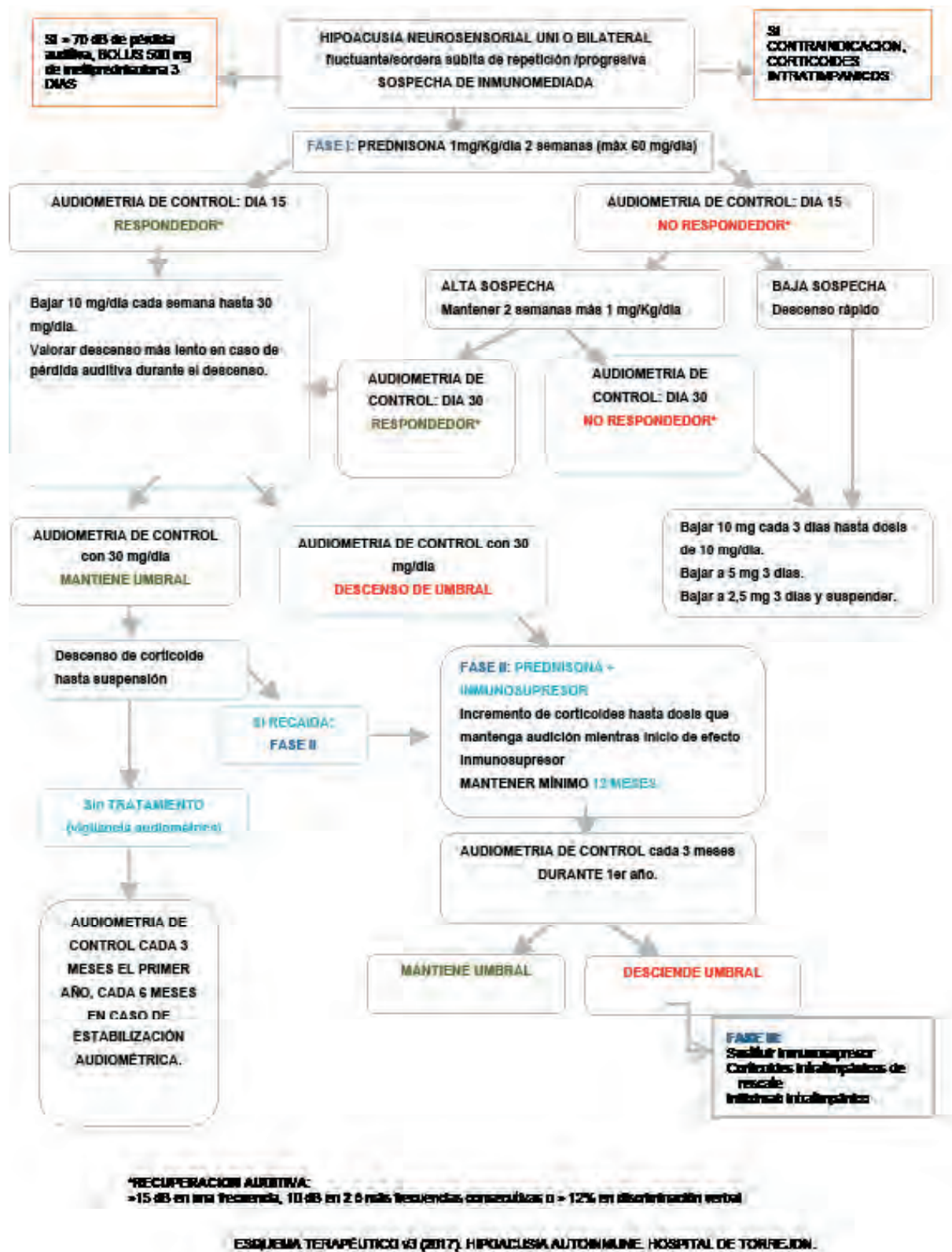


Figura 9: Esquema terapéutico de tratamiento de la hipoacusia inmunomediada.

Esquema de tratamiento de la hipoacusia inmunomediada en función de la respuesta a tratamiento corticoideo y los umbrales de audición detectados en cada revisión (Hospital de Torrejón, versión 3, 2017).

El tratamiento habitual se realiza con prednisona 1 mg/kg/día 2 semanas (dosis máxima 60 mg/día) y después en pauta descendente (tabla 4). Existen presentaciones en el mercado de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg y 50 mg.

Tabla 4: Dosis y pauta de tratamiento corticoideo.

DÍAS	FARMACO	DOSIS
15	PREDNISONA	60 mg/día
7	PREDNISONA	50 mg/día
7	PREDNISONA	40 mg/día
7	PREDNISONA	30 mg/día
7	PREDNISONA	20 mg/día
7	PREDNISONA	10 mg/día
7	PREDNISONA	5 mg/día
7	PREDNISONA	2,5 mg/día

Se considera respuesta al tratamiento una mejoría en el umbral de audición de 15 dB o más en una sola frecuencia o de 10 dB o más en 2 frecuencias consecutivas (figura 10) o un aumento de 12-15% en la discriminación verbal.

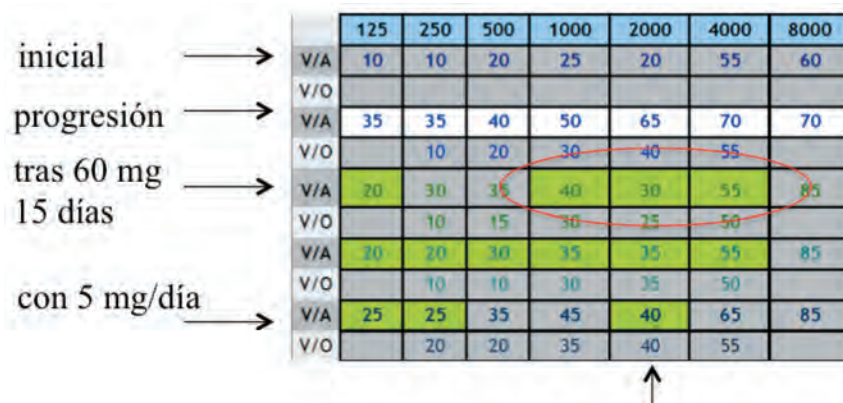


Figura 10: Respuesta audiométrica al tratamiento corticoideo.

Representación gráfica de los valores de audiometría vía aérea (V/A) y ósea (V/O) en diferentes fechas. La gráfica permite comparar la evolución del umbral en cada frecuencia.

También se considera respuesta un aumento de 10 dB en la PTA (pure tone average) considerando 500-1000-2000-4000 Hz.

En caso de respuesta (RESPONDEDOR), se reduce 10 mg/semana hasta 30 mg o hasta la dosis en la que se detecte una pérdida de audición.

Tabla 5: Descenso de corticoides en función de la sospecha.

RESPUESTA	RESPUESTA TARDÍA ALTA SOSPECHA	NO RESPUESTA NO ALTA SOSPECHA
1 mg/kg/día 2 semanas.	1 mg/kg/día 4 semanas.	Bajar 10 mg cada 3 días. hasta llegar a 10 mg/día.
Bajar 10 mg cada semana hasta llegar a una dosis de 30 mg/día.		Bajar a 5 mg 3 días.
Bajar 5 mg cada 2 semanas hasta llegar a una dosis de 10 mg al día.		Bajar a 2,5 mg 3 días y suspender.
Bajar 2,5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 2,5 mg al día.		
Bajar a 2,5 mg a días alternos 2 semanas y suspender.		

En caso de no respuesta (NO RESPONDEDOR) y sospecha alta de enfermedad autoinmune de base (tabla 5), se pueden mantener los corticoides a 1 mg/Kg/día 15 días más, ya que un porcentaje de los no respondedores responden en este periodo.

Una dosis baja durante un tiempo adecuado o una dosis adecuada durante un tiempo insuficiente puede dejar fuera del protocolo de tratamiento a muchos pacientes que con pautas adecuadas serían respondedores (figura 11)

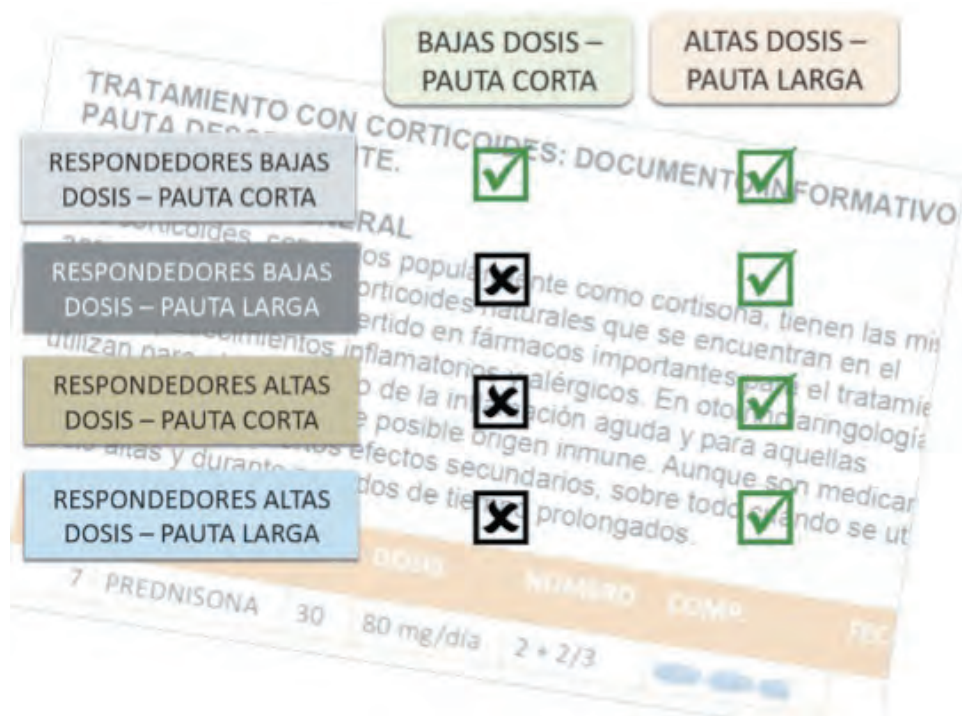


Figura 11: Tipo de pauta y dosis corticoidea.

Con dosis bajas y pauta corta sólo consideraremos respuesta en un 25% de los pacientes que responderían a dosis altas y pautas largas.

En caso de no respuesta (NO RESPONDEDOR) y baja sospecha de enfermedad autoinmune de base, aconsejamos un descenso rápido, bajando la dosis 10 mg/día cada 3 días hasta llegar a 10 mg/día. En ese punto, se pautan 5 mg/día 3 días y después 2,5 mg/día 3 días hasta suspensión.

Si no se va a hacer un seguimiento del paciente con audiometrías de control no se recomienda iniciar una pauta de corticoides larga, ya que no se va a poder determinar la dosis que controla la audición ni monitorizar los efectos secundarios.

Durante el tratamiento corticoideo no es necesaria una vigilancia analítica, recomendando sólo control de la glucemia en atención primaria.

Las recaídas durante la enfermedad son tratadas como episodios agudos de sordera súbita y considerados «un brote» de la enfermedad. Por lo tanto, si se produce una pérdida súbita de audición se tratará con corticoides orales a 1 mg/Kg/día 7 días, rescate con infiltración de corticoides intratimpánicos (1 dosis semanal 3 semanas) y si la pérdida es de más de 70 dB, es recomendable el uso de bolos intravenosos de metilprednisolona, a dosis de 500 mg 3 días. Previamente a su administración se aconseja la realización de un electrocardiograma, para evaluar la presencia de taquicardia, una radiografía de tórax y una analítica, determinando los niveles de potasio (K^+). La administración se hace habitualmente en el hospital de día para un control de los síntomas, hasta una hora después de su administración. La dosis se repite dos días consecutivos.

Llegados a este punto, la información al paciente de lo que se espera del tratamiento es fundamental para que comprenda la cronicidad de la enfermedad, los efectos secundarios esperables y la evolución a la cefosis en caso de no realizar ningún tratamiento. Si el paciente responde a corticoides orales es susceptible de tratamiento con inmunosupresor.

La terapia de mantenimiento con un inmunosupresor vigilado con un seguimiento adecuado es más tolerable y tiene menos efectos secundarios que una dosis de 30 mg de prednisona mantenida o repetida.

1.4.6. AZATIOPRINA

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor indicado, según ficha técnica, en las «*formas graves de enfermedades inmunitarias*», «*cuando el paciente no responda a los corticosteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides estén contraindicados*» (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, diciembre de 2010).

Según la ficha técnica Imurel® se utiliza como antimetabolito inmunosupresor sólo o, generalmente, en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Los efectos terapéuticos pueden evidenciarse después de varias semanas o meses de tratamiento, provocando un efecto ahorrador de esteroides, y por tanto reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de esteroides. En nuestro caso, estaría indicado en formas graves de enfermedades inmunitarias cuando el paciente no responda a los corticoesteroides solos, cuando la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los corticosteroides están contraindicados.

Su uso está extendido para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, organoespecíficas o como parte de una enfermedad sistémica, tales como la uveítis, la enfermedad

inflamatoria intestinal o la esclerosis múltiple, desde hace décadas. En este sentido, parece un fármaco idóneo para su uso en una manifestación clínica de enfermedad autoinmunitaria grave como es la hipoacusia neurosensorial inmunomediada.

En nuestro estudio se utiliza la azatioprina como inmunosupresor ahorrador de corticoides y como terapia de mantenimiento.

La decisión de añadir un inmunosupresor debe tomarse en el momento que hayamos constatado la respuesta al corticoide oral. Se recomienda mantener la mínima dosis de prednisona que controla la audición hasta que el inmunosupresor alcanza los niveles terapéuticos que, en el caso de la azatioprina, es de 3 semanas. Si no hay pérdida de audición durante el descenso de los corticoides orales y es el primer episodio, se puede realizar un seguimiento estrecho y, en caso de recaída, iniciar la misma pauta y la inclusión del inmunosupresor precozmente.

Antes de iniciar un tratamiento a largo plazo con inmunosupresores, comprobaremos los valores de una analítica básica con perfil hepático y que disponemos de una prueba de imagen del oído interno que descarta otro tipo de patología.

En la tabla 6, se resumen las características de dos de los fármacos modificadores de la enfermedad clásicos (71) que se han utilizado con más frecuencia en el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada.

Tabla 6: Fármacos modificadores de la enfermedad clásicos.

Fármaco	Dosis	Toxicidad	Embarazo	Lactancia	Nombre comercial en España
Metotrexato	Subida a 15 mg/semana en 1 mes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana, según necesidad	Hepática, medular, pulmonar, alopecia, teratogenicidad	No	No	Metotrexato®, comprimidos, Metoject®, jeringas precargadas y viales
Azatioprina	1,5-2,5 mg/Kg/día, vía oral	Gastrointestinal, hematológica, neoplasias e infecciones	Si es necesaria por la gravedad del cuadro es una opción terapéutica	No	Imurel® comprimidos

La azatioprina se emplea a dosis de 1,5-2,5 mg/Kg/día (tabla 7).

Tabla 7: Dosis de azatioprina ajustada a peso.

PESO	DOSIS DIARIA
> 100 Kg	200 mg/día (100-0-100)
80 Kg - 100 Kg	150 mg/día (50-50-50)
< 80 Kg	100 mg/día (50-0-50)

Para un adulto de menos de 80 Kg, la dosis habitual es de 100 mg al día repartido en dos dosis. Durante el tratamiento se valoran las recaídas y se ajusta la dosis según hemograma (dosis máxima de 200 mg/día). Al año de tratamiento, se reevalúa la dosis y el tratamiento de mantenimiento en función de los controles audiométricos y el número de recaídas.

La monitorización mediante controles analíticos (cambios en el volumen corpuscular medio) y la determinación de tiopurina metiltransferasa (TPMT) permiten ajustar la dosis y minimizar los efectos secundarios.

La azatioprina (AZA) sufre inicialmente una conversión no enzimática a 6-mercaptopurina (6-MP), la cual puede seguir diversas rutas metabólicas: puede ser metilada a través de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), oxidada a ácido tiourico gracias a la xantina oxidasa, o catabolizada hacia los nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TGN) a través de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa. En suma, el efecto de la AZA y de la 6-MP es consecuencia fundamentalmente de su conversión intracelular en sus metabolitos activos, los 6-TGN3. Por el contrario, la enzima TPMT es responsable de la conversión de la AZA en sus metabolitos inactivos (figura 12), la 6-metilmercaptopurina (6-MMP) y los ribonucleótidos de la 6-metilmercaptopurina (6-MMPR). La dosis de AZA y 6-MP se ajusta habitualmente en función del peso del paciente.

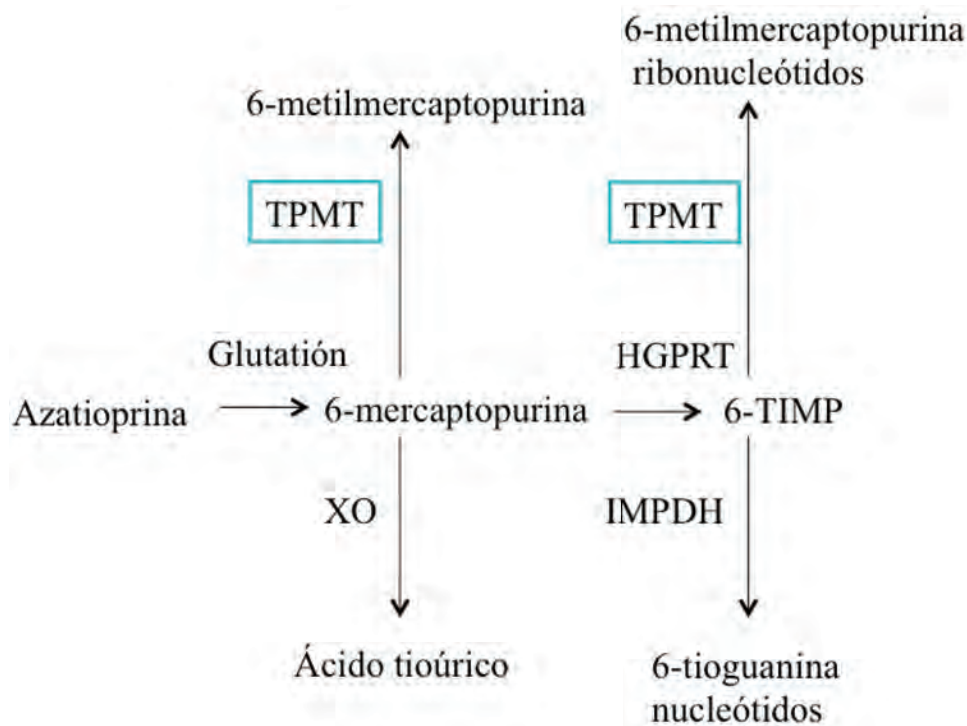


Figura 12: Efecto de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).

La enzima TPMT es responsable de la conversión de la AZA en sus metabolitos inactivos. TPMT: tiopurina metiltransferasa; XO: xantina oxidasa; HGPRT: hipoxantina guanina fosforribosil transferasa; 6-TIMP: 6-tioinosina 5-monofosfato; IMPDH: inosina monofosfato deshidrogenasa.

La prevalencia del genotipo o fenotipo homocigoto de baja actividad de la TPMT, aunque relativamente baja, es suficientemente elevada (1 entre 300) y las complicaciones de la potencial mielosupresión suficientemente graves como para que se haya recomendado

la determinación sistemática de dicho parámetro antes de comenzar el tratamiento con azatioprina.

A pesar de los múltiples estudios que han evaluado el papel de los metabolitos tiopurínicos en el seguimiento del tratamiento con azatioprina, aún no se conoce con seguridad si hay una correlación entre la actividad de la TPMT y las concentraciones intracelulares de sus metabolitos (6-TGN y 6-MMP). Por lo tanto, la cuantificación de los metabolitos tiopurínicos estaría limitada, en todo caso, a algunas circunstancias problemáticas, como la ausencia de respuesta al tratamiento tiopurínico o la aparición de efectos adversos en pacientes que requieran tratamiento con azatioprina a largo plazo como única alternativa (72)

En caso de no respuesta al primer inmunosupresor utilizado, se puede cambiar o añadir otro inmunosupresor (por ejemplo, micofenolato), iniciar terapias biológicas, utilizar los corticoides intratimpánicos de rescate o incluso la terapia biológica intratimpánica de rescate (figura 13).

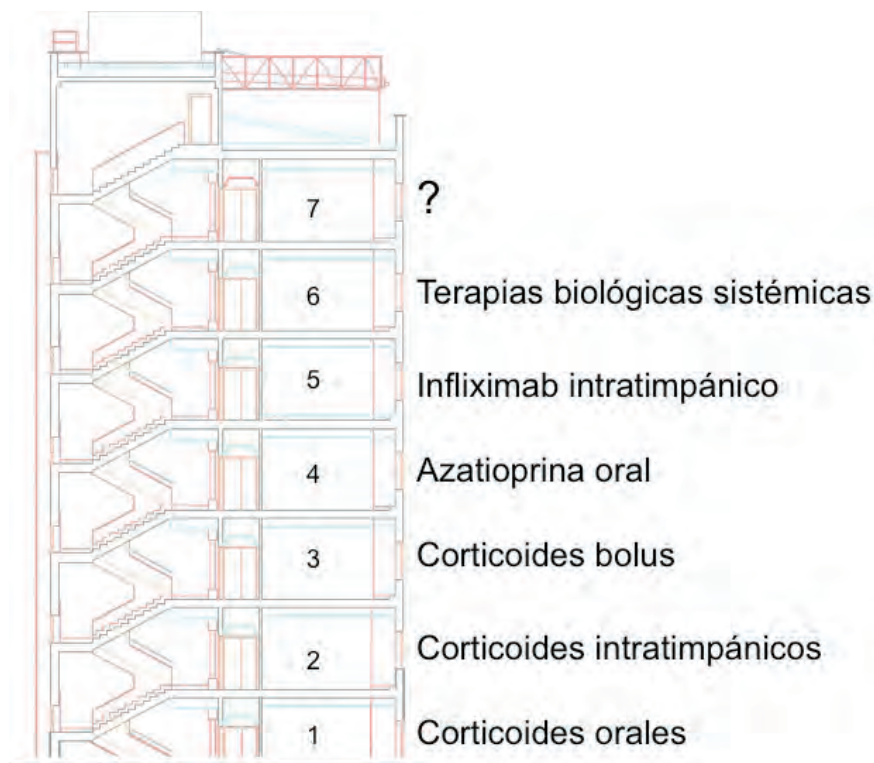


Figura 13: Escalera terapéutica en hipoacusia inmunomediada.

Posibilidades de tratamiento escalonado de la hipoacusia inmunomediada en función de la refractariedad a tratamientos previos.

1.4.7. MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Antes del inicio del tratamiento inmunosupresor se recomienda realizar un hemograma y una bioquímica completa con perfil hepático. En caso de terapia biológica, antes de iniciar el tratamiento, se debe solicitar una serología de hepatitis a todos los pacientes.

Cada 2-4 semanas los 3 primeros meses y cada 8-12 semanas durante el seguimiento, se recomienda realizar un hemograma y una bioquímica de control.

La dosis inicial de azatioprina suele ser de 50 mg/día durante una semana y de 50 mg/cada 12 horas a partir de entonces.

La azatioprina puede producir efectos secundarios gastrointestinales: náuseas, pérdida de apetito, diarrea (32-60%), hepatotoxicidad (5%), toxicidad hematológica (citopenias) y aumentar el riesgo de infecciones (tabla 8).

Tabla 8: Efectos secundarios de la azatioprina.

Efecto adverso
Reacciones de hipersensibilidad (2%)
Depresión de médula ósea (2%), reversible y dosis-dependiente, expresada habitualmente como leucopenia.
Susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%), afectando tanto a piel como a otros sistemas.
Diarrea grave, recurrente con la reintroducción.
Pancreatitis se ha observado en un pequeño porcentaje de pacientes (3,3%).
Colestasis y deterioro de función hepática reversible.
Neumonitis reversible.
Descrita pérdida de cabello autolimitada.

En caso necesario, la azatioprina puede emplearse en embarazadas (categoría D según FDA), lo que muestra la seguridad del inmunosupresor. Este tratamiento se reserva para pacientes con enfermedad sistémica importante que justifique su uso por el compromiso de órganos (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), pasando a ser un embarazo de alto riesgo. Se recomienda individualizar cada caso y suspender la medicación inmunosupresora si la clínica lo permite.

Todos los inmunosupresores producen cierto grado esperado de pancitopenia, pero la monitorización estricta con controles analíticos detectará valores que obliguen a la reducción de dosis o a la suspensión del inmunosupresor. Se recomienda vigilancia analítica de transaminasas y en caso, de que se dupliquen los valores en un control, reducir la dosis de inmunosupresor. Por lo tanto, la elevación de las transaminasas por debajo del doble del valor previo no es indicación de suspensión.

Con respecto a las interacciones, es relevante la acción potenciadora del alopurinol cuando se administra conjuntamente con azatioprina.

En caso de cirugía, se suele suspender unos días antes y otros después, por aumento del riesgo de infección.

Aunque la lista de los efectos secundarios de los inmunosupresores es muy amplia, con una monitorización estricta se disminuyen al mínimo. Además, utilizar los inmunosupreso-

res como ahorradores de corticoides, realizando una vigilancia estrecha de su uso, disminuye de forma notable los efectos adversos de los corticoides.

1.4.8. OTROS INMUNOSUPRESORES EN ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA DE OÍDO INTERNO

Se han publicado varias series utilizando distintos inmunosupresores para el control de la hipoacusia inmunomediada con resultados variados.

La ciclofosfamida es un inmunosupresor eficaz, pero con toxicidad elevada (73-77).

El metotrexato, es un inmunosupresor que se ha utilizado durante años para el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada a raíz del estudio de Sismanis en 1994 (78) y uno posterior que hacía referencia a una mejora auditiva del 69% y a su seguridad (79). Un estudio abierto prospectivo a 12 meses de Matteson en 2001 (80), hablaba de una mejoría en el 65% de los pacientes (11/17 pacientes), utilizando una dosis de 7,5-25 mg/semana y considerando mejoría un aumento de la PTA > 10 dB o un aumento de la SDS > 15%. En el estudio randomizado posterior realizado por Harris et al. en 2003, se concluyó que el metotrexato no parecía ser efectivo para mantener la mejoría de audición conseguida con prednisona (81), a pesar de que controla bien la clínica vestibular.

1.4.8.1. TERAPIA BIOLÓGICA

Las terapias biológicas son una alternativa actual en el tratamiento de la enfermedad inmunomediada de oído interno refractaria.

No se recomienda la administración de tratamientos biológicos si hay antecedentes de infección grave el año anterior. En tumores sólidos curados de más de 5 años de evolución, muchos biológicos se pueden administrar. Todos los pacientes deben ser vacunados de la gripe. Existe controversia para la vacuna del neumococo cada 5 años y no se pueden poner vacunas de virus vivos atenuados. Se recomienda realizar radiografía de tórax y Mantoux y Booster antes de iniciar terapia biológica.

En la tabla 9, se enumeran algunas de las terapias biológicas como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad utilizados en artritis reumatoide (indicaciones para artritis reumatoide) y que se han empleado en el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada. Otros agentes biológicos aprobados para la artritis reumatoide, son el Golimumab y el Certolizumab.

El etanercept se utilizó en la hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva con buenos resultados según el estudio de Rahman (82). Se trataron 12 pacientes con etanercept (25mg subcutáneo dos veces a la semana) durante 5-10 meses, encontrando una mejoría de la audición en un 58% y una estabilización de la pérdida rápidamente progresiva en un 33%.

Tabla 9: Terapias biológicas

Fármaco	Dosificación	Nombre comercial en España
Adalimumab	40 mg/14 días en inyección subcutánea La adición de metotrexato puede mejorar la respuesta terapéutica en pacientes seleccionados	Humira ® jeringas precargadas de 40 mg
Anakinra	100 mg/día, en inyección subcutánea	Kineret ®, jeringas precargadas de 100 mg
Etanercept	25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana o 50 mg una vez por semana	Enbrel ® viales de 25 y 50 mg
Infliximab	3 mg/kg en perfusión intravenosa cada 8 semanas. Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador.	Remicade ® vial, polvo liofilizado 100 mg Inflectra ® Rensima ®
Rituximab	Dos dosis de 1.000 mg, en infusión intravenosa, separadas 2 semanas, en combinación con metotrexato	Mabthera ® viales de un solo uso de 100 y 500 mg
Golimumab	50 mg en inyección subcutánea el mismo día de cada mes. Infliximab debe administrarse concomitantemente con metotrexato u otro inmunomodulador.	Simponi ®, jeringas o plumas precargadas de 50 mg
Certolizumab	400 mg (administrado como 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4.	Cimzia®, jeringas o plumas precargadas de 200 mg

En estudios posteriores, no parece que el etanercept tenga una eficacia sustancial en cuanto a mejoría de la audición (83). En un estudio ciego con 20 pacientes tratados con etanercept durante 8 semanas, a dosis de 25 mg subcutáneo 2 veces por semana no es mejor que placebo (84), considerando mejoría auditiva un aumento de la PTA de 10 dB en dos frecuencias consecutivas y/o un aumento de más del 12% del SDS. La audición se estabilizó en un 87% de los casos.

El etanercept también se ha asociado a metotrexato en algún caso (85) en la hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva refractaria.

1.4.8.2. INFLIXIMAB

En general, el infliximab se utiliza en el tratamiento de enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías, la artritis psoriásica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Puede emplearse como terapia única o asociado a metotrexato, que parece disminuir la inmunogenicidad del propio fármaco, ya que con su administración se producen anticuerpos antiinfliximab con la consiguiente disminución del efecto.

Se ha publicado que la administración intratimpánica de infliximab permite la retirada de prednisona y reduce el número de recaídas (86); también se ha utilizado en su presentación intravenosa como terapia de segunda línea para el tratamiento a largo plazo con

diversos resultados (87-89). De este modo se logró mantener la audición, conseguida con ciclofosfamida en tratamiento de choque, en un paciente con síndrome de Cogan que no respondió previamente a metotrexato y prednisona.

Nosotros lo estamos utilizando en enfermedad bilateral refractaria sin respuesta a corticoides e inmunosupresores orales, como tercera línea de tratamiento, con las mismas dosis ajustadas a peso que para otras enfermedades. Se administra en Hospital de Día, la semana 0, la semana 2, la semana 8 y si respuesta cada 8 semanas a dosis de 3-5 mg/kg y tiene la ventaja de que no requiere premedicación.

También puede utilizarse intratimpánico (figura 14) para rescate para recuperar el umbral de audición cuando se constata un descenso progresivo refractario a corticoides orales o intratimpánicos o con la intención de reducir el número de recaídas. La medicación se solicita como tratamiento fuera de ficha técnica y los pacientes firman un consentimiento específico (anexo 7)



Figura 14: Preparación e infiltración del infliximab intratimpánico.

La preparación de infliximab intratimpánico se realiza en el Servicio de Farmacia y lleva la consideración de citostático a efecto de residuos sanitarios. Su infiltración intratimpánica se realiza en Consulta Externa mediante control microscópico.

1.4.8.3. RITUXIMAB

El rituximab es un fármaco que se utiliza habitualmente en la artritis reumatoide refractaria.

El rituximab (90) intravenoso parecía estar reservado para pérdidas de audición severas, en enfermedad evolucionada, sabiendo que se perdía la ventana terapéutica de oportunidad.

En un estudio piloto a 24 meses, con 7 pacientes con hipoacusia rápidamente progresiva (91), se encontró mejoría auditiva (10 dB de incremento de PTA 500-3000 Hz o más de 12 dB de incremento de SDS) en 5 pacientes.

En hipoacusia inmunomediada, también o afectación súbita unilateral..anquar enfermedad inmunomediada confinada en el o.n se utiliza como tercera línea de tratamiento y enfermedad refractaria (92).

Antes de administrarlo se debe solicitar una serología de hepatitis. Precisa de premedicación con metilprednisolona 100 mg iv, dexclorferinamina 1 ampolla, paracetamol 1 gramo intravenoso 1 hora antes de la infusión.

Se administra a dosis de 1000 mg en suero fisiológico (500 ml) el día 0 y 15, en el Hospital de Día, 25 ml/hora la primera media hora y incrementando después 50 ml cada 30 minutos hasta 200 ml/hora. Puede haber reacciones infusionales (HTA, fatiga, rash). Tarda más que el infliximab en hacer efecto.

1.4.9. INMUNOSUPRESORES EN NIÑOS

En niños con hipoacusia inmunomediada, se pueden dar corticoides e inmunosupresores si es necesario. Es importante evaluar, en esta población pediátrica, el efecto ototóxico de algunas medicaciones que toman como tratamiento de su enfermedad sistémica de base y, sobre todo, el impacto educacional que tiene la pérdida auditiva (93)

Utilizando audiometría de alta frecuencia, se han detectado pérdidas de audición subclínicas en pacientes con artritis crónica juvenil (94)

Los inmunosupresores se reservan habitualmente para el tratamiento de enfermedades sistémicas. El metotrexato se utiliza en caso de uveítis incluso de entrada, sin corticoide oral. También se puede emplear azatioprina.

En la artritis crónica juvenil, donde también se ha descrito hipoacusia neurosensorial (95), se suele emplear metotrexato asociado a adalimumab o etanercept (96)

El abatacept y el rituximab se han empleado en artritis crónica juvenil con uveítis refractarias a anti-TNF.

En niños con enfermedades autoinflamatorias, como los síndromes de Muckle-Wells (97-99) y CINCA (100) se utiliza anakinra como antagonista de la interleucina 1.

Se han tratado niños con síndrome de Cogan con una combinación de prednisona y azatioprina o ciclofosfamida e infliximab de rescate consiguiendo un mantenimiento del umbral de audición (101) y con combinaciones de prednisona oral o en pulso con ciclofosfamida/azatioprina e infliximab de rescate, con mantenimiento del umbral de audición.

En niños con LES se corrobora la afectación audiovestibular silente constada en adultos: En un estudio con 20 niños con LES, 5 presentaban hipoacusia neurosensorial. Las alteraciones en la VNG estaban presentes en un 40% de los niños. Ambas estaban relacionadas estrechamente con los anticuerpos antifosfolípido (93)

Con respecto al coste económico, sólo reseñar el bajo coste del tratamiento oral con respecto al elevado coste de las terapias biológicas (Tabla 10).

Tabla 10: Coste económico de las terapias biológicas frente a azatioprina

INMUNOSUPRESOR	CASA COMERCIAL	PRESENTACIÓN	DOSIS	€
AZATIOPRINA	IMUREL®	comprimidos 50 mg (envase 50)	100-150 mg/día	9,02 €
RITUXIMAB	MABTHERA®	vial de 500 mg	1000 mg iv separadas dos semanas	1.355,03 €
INFLIXIMAB	REMICADE®	vial de 100 mg	3 mg/kg iv cada 8 semanas	615,88 €
ADALIMUMAB	HUMIRA®	jeringa precargada de 40 mg (envase 2)	40 mg subcutáneo cada 14 días	1.127,57 €
ETANERCEPT	ENBREL®	jeringa precargada de 50 mg (envase 4)	50 mg/1 ml subcutáneo por semana	1.043,26 €
ANAKINRA	KINERET®	jeringa precargada 100 mg/0,67 ml (envase 7)	100 mg/día subcutáneo	243,03 €
TOCILIZUMAB	ROACTEMRA®	vial 20 mg/ml 4 ml (envase 1)	8 mg/kg, 1 vez cada 4 semanas	415,91 €
GOLIMUMAB	SIMPONI®	jeringa precargada de 50 mg (envase 1)	50 mg subcutáneo al mes	1.117 €
CERTOLIZUMAB	CIMZIA®	jeringa precargada de 200 mg (envase 2)	400 mg en las semanas 0, 2 y 4.	492,96 €

1.4.10. TERAPIA INTRATIMPÁNICA

Una alternativa al tratamiento corticoideo oral, en caso de contraindicación o afectación súbita unilateral/recaída es el tratamiento intratimpánico con corticoides. Se utiliza también en la enfermedad refractaria durante las recaídas asociada a inmunosupresor (102, 103)

La terapia intratimpánica (figura 15) busca conseguir un efecto local evitando los efectos secundarios de los corticoides orales a altas dosis, que son necesarias para conseguir altas concentraciones de corticoides en perilinfa. Además, los fármacos sistémicos tienen dificultad para llegar a la cóclea debido al escaso flujo sanguíneo y a la barrera hemato-labérintica, por lo que se han desarrollado métodos para la aplicación de fármacos de manera local que difundan a través de la ventana redonda, la ventana oval o por contacto con la vascularización del promontorio. El efecto sobre la ventana redonda depende del tiempo de contacto de la sustancia en la membrana y de las condiciones estructurales de la misma, que pueden demostrarse evaluando el movimiento de gadolinio intratimpánico a través del oído interno (104). El efecto final depende del método de aplicación, de la sensibilidad individual al fármaco y de la farmacodinamia del oído interno. La distribución no es uniforme, existiendo una mayor concentración en la espira basal.

En cuanto a los corticoides intratimpánicos ya hemos visto que los receptores de glucocorticoides están en mayor número en el ligamento espiral (fibrocitos tipo III) y en las

células de sostén (105) del órgano de Corti. En el laberinto vestibular se concentran en la cresta ampular y en la mácula utricular. El corticoide intratimpánico tiene un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y mejora el balance hídrico, favoreciendo el intercambio Na^+/K^+ en las estrías vasculares, mejorando en consecuencia la función auditiva.

Nosotros utilizamos la metilprednisolona intratimpánica, porque consigue mayores concentraciones en perilinfa y dura más tiempo.

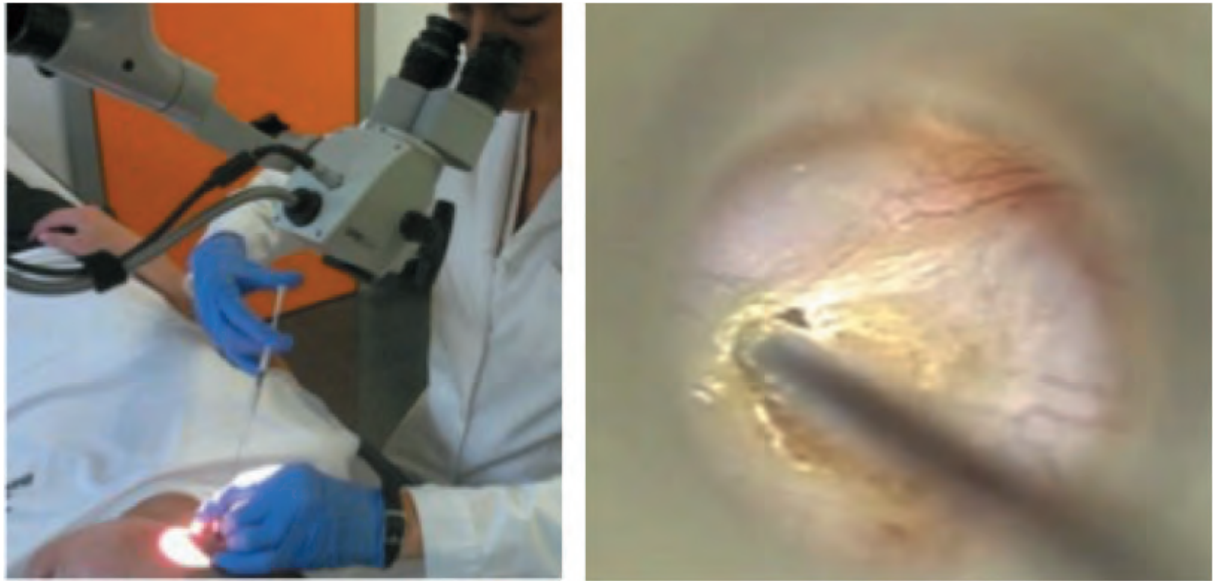


Figura 15: Administración de corticoide intratimpánico bajo control microscópico.

La infiltración intratimpánica se realiza con anestesia tópica (una gota de Fenol 88%). Se realiza una punción en cuadrante posteroinferior y se infiltran 0,4-0,6 ml de una mezcla de 40 mg/ml de Metil-prednisolona (0,9 ml) y lidocaína al 1% (0,1 ml). Se utiliza una aguja de punción lumbar larga y una jeringa de 1 ml (figura 16).



Figura 16: Material para infiltración de corticoide intratimpánico.

Se utiliza jeringa de 1 ml y aguja de 22 G.

El paciente permanece en decúbito supino durante 10 minutos, evitando la deglución durante ese periodo. La pauta habitual es una dosis semanal durante 3 semanas, realizando una audiometría al final del tratamiento.

Intratípicamente, también hemos utilizado el infliximab, en 12 pacientes, con la misma formulación que se emplea como tratamiento intravenoso, reconstituyendo el vial de 100 mg con 10 ml de API, quedando a concentración de 10mg/ml. Se programan infiltraciones de 0,3 ml (3 mg), una vez a la semana, 4 dosis en total.

1.4.11. IMPLANTE COCLEAR

Los pacientes susceptibles de implante coclear suelen ser pacientes con una hipoacusia progresiva bilateral refractaria a tratamiento.

En pacientes con hipoacusia inmunomediada implantados se reconoce un periodo de respuesta favorable y transitoria al tratamiento médico en un 66,7% de los casos (106). El momento óptimo para la implantación es cuando aún hay audición residual y la cóclea es permeable, ya que la inflamación crónica conduce a una obliteración de la misma.

En un estudio con 25 implantados (18 con hipoacusia inmunomediada rápidamente progresiva y 7 con Síndrome de Cogan), sólo se encontró una osificación parcial de la cóclea en el primer grupo resulta con un electrodo corto (107)

Algunos autores cuestionan el tratamiento inmunosupresor a cualquier coste en la era del implante coclear (108)

Se ha publicado la implantación coclear bilateral precoz en un paciente con enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y sordera súbita bilateral profunda (109)

1.4.12. SEGUIMIENTO CLÍNICO

La actividad en caso de enfermedad inmune del oído interno se valora a través de la audiometría.

Las audiometrías seriadas son la clave para el seguimiento de este tipo de pacientes.

Se recomienda la utilización de hojas de cálculo que permitan comparar frecuencia a frecuencia el aumento o descenso del umbral de audición y valorar las audiometrías desde el inicio de la enfermedad y en cada periodo para no perder la perspectiva de la progresión de la enfermedad.

Existe un riesgo elevado de recaída durante el seguimiento de estos pacientes. Se debe valorar no sólo el número de recaídas de los pacientes durante el tiempo de evolución, sino lo precozmente que aparecen dichas recaídas.

Desde el punto de vista de seguimiento clínico, se recomienda un seguimiento estrecho, con controles audiométricos periódicos para detectar el descenso del umbral de audición precozmente e iniciar un rescate terapéutico.

1.5. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA ASOCIADA A ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Se puede asociar a enfermedad autoinmune sistémica (30% de los casos) y puede preceder al diagnóstico de la misma en años.

En general, se trata de una hipoacusia subclínica o lentamente progresiva que no tiene relación con la actividad de la enfermedad sistémica.

En toda enfermedad autoinmune sistémica con hipoacusia se recomienda una audiometría inicial y en cada recaída. También se recomienda realizar siempre una audiometría antes de excluir afectación de pares craneales en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

Las alteraciones analíticas son las concordantes con cada enfermedad autoinmune sistémica. Del mismo modo, que para la enfermedad organoespecífica, un estudio analítico normal no excluye enfermedad cocleovestibular inmunomediada.

1.5.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica, con una incidencia de 9 casos cada 10000 habitantes, que afecta predominantemente a mujeres (10:1). Entre los criterios para la clasificación del LES (110) destacar el rash malar, la fotosensibilidad, las úlceras orales y la afectación articular. La afectación sistémica es característica e implica trastornos renales (deterioro de la función renal detectado en la analítica y hematuria, proteinuria y/o cilindros en el sedimento), neurológicos, hematológicos (anemia, leuco-linfopenia, trombopenia) e inmunológicos. Es típica la elevación de los títulos de ANA, anti-ENA (anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, anti-RNP), anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, RPR+ con VDRL negativa) y alteraciones del complemento (C3, C4 y CH50).

En 1986, se describió un caso de una mujer de 51 años cuya audición no mejoró con prednisona y ciclofosfamida (111). En otro estudio de ese mismo año, con 30 pacientes hospitalizados por exacerbación de la enfermedad, se objetivó una pérdida auditiva (8%) sin correlación con la edad, sexo, actividad de la enfermedad, pruebas de laboratorio o duración de la sintomatología LES. Ya entonces se recomendaba la realización de audiometrías en este tipo de pacientes (112).

En el lupus eritematoso sistémico puede haber síntomas cocleovestibulares en un 67% de los casos. La hipoacusia neurosensorial puede estar presente en un 21% de los pacientes (113). Se describe, a veces, como una presbiacusia prematura (frecuencias medias y altas) o hidrops vestibular en graves (114), con alteraciones en las pruebas vestibulares en un 50% de los pacientes (38). Se han descritos varios casos de sordera súbita con anticuerpos anticardiolipina elevados, sugiriendo que la sordera súbita pueda ser una manifestación del síndrome antifosfolípido que requiera tratamiento anticoagulante (115-117).

Los acúfenos parecen en un 32% de los casos y vértigo franco en un 14%. En los pacientes con LES se recomienda realizar un estudio audiovestibular de rutina, tanto por la afectación subclínica como por el uso de hidroxicloroquina en el tratamiento de la enfermedad.

Mediante RM 3D, se ha identificado hiperseñal en ambas cócleas y vestíbulos en pacientes con hipoacusia progresiva bilateral, LES y anti-aCL sugestiva de hemorragia cocleovestibular (118)

En estudios histológicos, se ha descrito hemorragia en oído medio y ocupación por tejido fibroso de cóclea, vestíbulo, canales semicirculares y acueducto vestibular. En el tejido fibroso se ha observado una infiltración inflamatoria perivascular intensa y vasculitis (119)

En los estudios inmunohistoquímicos e histológicos de hueso temporal de pacientes con LES (120), la patología se concentra en la estría vascular con atrofia. Se pierden las células del ganglio espiral y en distinto grado, las células ciliadas.

Se ha descrito la mejoría auditiva en pacientes con LES tratados con plasmaféresis (121), lo que sugiere la implicación de los inmunocomplejos y de los anticuerpos anticardiolipina en la patogenia de la hipoacusia en este tipo de pacientes.

Se ha sugerido que válvula aórtica y oído interno tienen reactividad cruzada antigénica, no compartida con la córnea, por la asociación de hipoacusia neurosensorial e insuficiencia aórtica en dos pacientes con LES (122)

En un estudio de 2006, un 66% de los pacientes (20/30) tenían hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias, bilateral y simétrica. No se encontró correlación entre la hipoacusia y la detección de anticuerpos antifosfolípido, tratamiento con hidroxicloroquina y actividad del LES (123)

En otro estudio de 2013, con 45 pacientes, se encontró hipoacusia neurosensorial en un 26,7%. No se encontró relación con la severidad de la enfermedad, la edad de inicio, la duración de la enfermedad y los test de laboratorio (124)

No se ha encontrado asociación entre los parámetros de laboratorio y la pérdida auditiva (125)

Se ha descrito recuperación auditiva con 60 mg de prednisona y 200 mg/día azatioprina, por lo que ya se consideró su uso en 2008, en pacientes con LES (126)

El estudio con más muestra evalúa 7168 pacientes diagnosticados de LES de 2001 a 2006 (127). La incidencia de sordera súbita fue 2,22 veces superior que en el grupo control (6,52/10.000) con una HR de 2,253. La edad fue un factor de riesgo independiente en los mayores de 35 años. La incidencia fue mayor en mujeres (2,19).

En 2014, Lasso et al. en un estudio descriptivo transversal de casos y controles con 55 pacientes (128), objetivaron que un 70% de los mismos pudieron ser diagnosticados de hipoacusia neurosensorial utilizando una audiometría de frecuencias altas (8-18 KHz) y que había correlación entre la edad, la actividad de la enfermedad y la crioglobulinemia.

1.5.2. GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GPA)

La enfermedad autoinmune sistémica que con más frecuencia produce hipoacusia transmisiva es la Granulomatosis con poliangieítis, antes enfermedad de Wegener. El espectro va desde una otitis serosa persistente a una otitis media crónica extensa, con destrucción del oído medio y con componente neurosensorial (129). La enfermedad del oído medio puede ser debida a efectos tóxicos de productos de inflamación sobre la ventana redonda, por afectación granulomatosa directa del oído interno o por vasculitis de los vasa nervorum o vasos de la cóclea. Se ha descrito hipoacusia neurosensorial como primera manifestación de GPA (130). En estudio de 1989 con 19 pacientes con enfermedad limitada en nariz y oído, la biopsia fue positiva en 16. La afectación del oído medio se encontró en 16/26 oídos. 22/26 oídos presentaron hipoacusia neurosensorial leve/moderada. El curso de la función auditiva, los hallazgos serológicos y el éxito de los inmunosupresores en el tratamiento de este tipo de pacientes sugiere una vasculitis inmunomediada en el oído interno (131).

Otro estudio con 25 pacientes (132), detecta otitis media crónica en 15 e hipoacusia neurosensorial en 2. En 7 de ellos, la manifestación otológica fue la primera manifestación.

En otro estudio de 36 pacientes con GPA, 20 de ellos con hipoacusia documentada, 17 (47%) presentaban hipoacusia neurosensorial y de ellos, 3 mejoraron, 4 empeoraron y 10 se mantuvieron estables con el tratamiento inmunosupresor (133). La aparición de la hipoacusia incluso años antes de desarrollarse la enfermedad (134, 135) sugiere la necesidad de hacer audiometrías de screening en este tipo de pacientes.

Puede presentarse como otitis media crónica con hipoacusia rápidamente progresiva asociada a parálisis facial y debe sospecharse en todo paciente con otorrea crónica que no responde a tratamiento local (136, 137).

Llama la atención en esta enfermedad que no se describan episodios de vértigo.

Actualmente se utilizan dos tipos de pruebas de detección de ANCA: la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Los dos patrones fundamentales de IFI son el C-ANCA, patrón citoplasmático, y el P-ANCA, patrón perinuclear. En las vasculitis, los dos antígenos diana relevantes para ANCA son la proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), los anticuerpos se denominan PR3-ANCA y MPO-ANCA, respectivamente.

La otitis media crónica es más común en los pacientes PR3-ANCA positivos, mientras que la otitis serosa crónica se observa más en los MPO-ANCA (138).

Estudios histológicos de huesos temporales de pacientes con GPA demuestran cambios en el oído medio compatibles con otitis media crónica, tejido de granulación alrededor de la trompa de Eustaquio y prototímpano (38).

Los pacientes con GPA suelen presentar una hipoacusia media a moderada, mixta o neurosensorial con una curva plana en la audiometría (139), que suele responder al tratamiento.

El tratamiento habitual es con prednisona y ciclofosfamida en las etapas iniciales, que cursan con grave enfermedad sistémica, y con metotrexato y azatioprina de mantenimiento.

1.5.3. POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante es una enfermedad episódica caracterizada por la inflamación recurrente de las estructuras cartilaginosas. Su diagnóstico es clínico en función de los criterios diagnósticos de Mc Adam (tabla 11)

El diagnóstico se establece en presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y al menos dos menores.

Tabla 11: Criterios de Mc Adam para el diagnóstico de la policondritis recidivante

Criterios diagnósticos de la Policondritis Recidivante (Mc Adam)
Criterios Mayores
• Condritis auricular
• Condritis nasal
• Condritis laringotraqueal
Criterios menores
• Inflamación ocular
• Síndrome vestibular
• Hipoacusia
• Poliartritis seronegativa

La disfunción coclear y/o vestibular (hipoacusia neurosensorial, acúfeno y/o vértigo) es un criterio diagnóstico de policondritis recidivante (140) junto con la condritis auricular bilateral, la condritis del tracto respiratorio, la poliartritis inflamatoria no erosiva segmentaria y la inflamación ocular. Se ha descrito hipoacusia neurosensorial progresiva, brusca, recurrente o bilateral en el 30-50% de los pacientes. Es posible la asociación de acúfeno e hidrops endolinfático. Se han descrito anticuerpos frente a cóclea y laberinto (141) y vasculitis obliterante de la arteria laberíntica.

La afectación de la trompa de Eustaquio es posible en esta enfermedad presentándose como ototubaritis crónica u otitis mucosa persistente. Se han descrito también casos de otitis externa, miringitis crónica e hipoacusia conductiva (142)

1.5.4. PANARTERITIS NODOSA

La panarteritis nodosa (PAN) es una de las formas de vasculitis con afectación multiorgánica.

En los estudios histológicos de hueso temporal (143) de pacientes con PAN se ha descrito vasculitis de pequeño y mediano vaso en oído medio (otitis media crónica, otitis serosa), disrupción del Órgano de Corti y a nivel de las células del ganglio espiral. También se ha observado fibrosis y osteogénesis en la escala timpánica de la espira basal y vasculitis de las ramas de la arteria laberíntica.

La hipoacusia suele ser bilateral, rápidamente progresiva, de tipo mixto o sordera súbita recurrente (144) secundaria a una vasculitis asociada a mieloperoxidasa (anti-MPO).

1.5.5. SÍNDROME DE COGAN

Característico de adultos jóvenes, mujeres 2:1. La mayoría de las veces se diagnostica un Cogan típico con queratitis intersticial y afectación cocleovestibular, como describió Cogan en 1945. En un 30% de los casos y, con peor pronóstico, puede presentarse un cuadro atípico con escleritis, epiescleritis, uveítis posterior, pseudotumor orbitario, úlceras corneales o vitritis. La hipoacusia suele ser profunda, bilateral con respuesta baja al tratamiento y suele pasar desapercibida ante el cuadro agudo con compromiso visual. A veces, es el cuadro agudo de vértigo Meniere-like el que enmascara la pérdida auditiva. Se puede ver vasculitis sistémica en un 10% de los casos, involucrando grandes vasos como en la vasculitis de Takayasu (145). Ante la sospecha de un síndrome de Cogan está indicado el estudio cardiológico ya que el 70% de los pacientes presentan clínica cardiovascular, incluso insuficiencia aórtica aguda.

El diagnóstico precoz es crítico en este tipo de hipoacusia: cofosis en un 25% de los tratados y en un 60% de los no tratados. La respuesta al tratamiento es baja, entre un 15 y un 20%. Se han utilizado corticoides asociados a ciclofosfamida 2-3 mg/Kg/día o ciclosporina A (90, 146, 147) y micofenolato (148)

También se han probado otras combinaciones:

- prednisona oral o en bolus 3 días y ciclofosfamida/azatioprina o metotrexato/ciclosporina (149)
- prednisona asociada a azatioprina/ciclofosfamida e infliximab de rescate con mantenimiento del umbral de audición (101)
- Prednisona oral o en pulso asociado a ciclofosfamida/azatioprina e infliximab de rescate con mantenimiento del umbral de audición (87)

Los pacientes que no responden a tratamiento médico son candidatos a implante coclear.

1.5.6. GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGEÍTIS (EGPA)

En la granulomatosis eosinofílica con poliangieítis, antes enfermedad de Churg-Strauss, se ha descrito hipoacusia neurosensorial progresiva en el 9,5% de los casos (150) o sordera súbita (151)

1.5.7. SÍNDROME DE SJÖGREN

Un estudio preliminar de 1996 con 14 pacientes (152), sugiere que esta enfermedad no es la responsable directa de la hipoacusia neurosensorial presente en estos pacientes.

Con posterioridad, otro estudio de 30 pacientes, describe hipoacusia neurosensorial en un 46% de los pacientes (153), recomendando el screening auditivo antes de descartar afectación de pares craneales.

El porcentaje de afectación auditiva es de un 25% para Ziavra (154) tras evaluar 45 mujeres en 2000. Encontró correlación con la duración de la enfermedad, pero no con la edad, manifestaciones sistémicas del síndrome o anticuerpos. Tampoco existió correlación entre la hipoacusia y los tratamientos recibidos. Una cuarta parte de los pacientes presentaban hipoacusia de altas frecuencias.

Boki en 2001, encuentra un porcentaje de enfermos con hipoacusia del 15%, en un estudio que hace a 48 pacientes con Síndrome de Sjögren primario (155) y coincide con otros autores en la afectación de frecuencias agudas (4000-8000 Hz), sin afectación vestibular ni retrococlear.

Freeman (156) en 2005, revisando retrospectivamente 196 pacientes con Síndrome de Sjögren no encuentra enfermedad otológica importante, con un aumento de la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en el Síndrome de Sjögren secundario (41-60 años, 36%; 86-80 años, 70%).

La característica de esta pérdida auditiva, a diferencia del lupus eritematoso sistémico es que parece tener relación con la duración de la enfermedad.

1.5.8. SÍNDROME DE SUSAC

La hipoacusia del síndrome Susac (compromiso neurológico, coclear y ocular) es tan explosiva que se denomina «bang bang» hearing loss. A pesar de su presentación súbita, queda enmascarada en el cuadro agudo de encefalopatía y pérdida de visión que comprometen gravemente al paciente. Cuando se afectan 3 o más órganos de forma súbita, se ha utilizado el término síndrome antifosfolípido catastrófico (157) para resaltar el curso evolutivo de esta enfermedad. En ocasiones, la triada clínica no se completa hasta los 2-3 años de presentación de los primeros síntomas (158)

La enfermedad en el oído es debida a una microangiopatía, de la cóclea y de los canales semicirculares, que da lugar a una hipoacusia neurosensorial en graves bilateral, rápidamente progresiva (159). También está presente en la edad pediátrica (160)

Se ha propuesto la pérdida auditiva como método de monitorización de la severidad de la enfermedad (161)

El tratamiento básico es con prednisona a altas dosis y ciclofosfamida.

1.5.9. SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Asocia enfermedad inflamatoria ocular y afectación de piel, oído y meninges. Los pacientes presentan acúfenos y pérdida de audición neurosensorial (súbita o a partir de 4000

Hz), aunque los síntomas audiológicos suelen pasar a un segundo plano por la afectación ocular tan importante de estos pacientes (162, 163)

En un estudio de 2011 con 22 pacientes, se describe hipoacusia neurosensorial en un 50% de los casos (164), 6 de los 9 pacientes tratados con corticoides respondieron y un paciente requirió implante coclear. También se ha descrito respuesta auditiva tras tratamiento con corticoide intratimpánico (165)

Es recomendable el estudio y seguimiento audiométrico de este tipo de pacientes en caso de sospecha.

1.5.10. ENFERMEDAD DE BEÇHET

Es la 4ª manifestación más frecuente tras las úlceras orales, la afectación cutánea y la uveítis (166). Se ha descrito la asociación con HLA-B51 (167). La afectación de oído interno es debida a una vasculitis de la arteria laberíntica o de sus ramas.

Afecta a un 12-80% de los pacientes que suelen presentar aumento de títulos de anticuerpos anticardiolipina. La hipoacusia de tipo coclear con afectación de altas frecuencias (4000-12000 Hz) está presente en 16 de los 27 pacientes (59,26%) del estudio de Bahkshae 2007 (168). El test de patergia, que se utiliza para el diagnóstico de esta enfermedad, suele estar menos presente en los pacientes con hipoacusia. En la Enfermedad de Beçhet, la hipoacusia está en relación con la severidad de la enfermedad.

En un estudio de 2014, con 41 pacientes se objetivó hipoacusia neurosensorial en el 28% de los casos (169), con buena respuesta a los tratamientos administrados:

- 200 mg/día de prednisona intravenosa con descenso en 6 meses,
- 1000 mg/día de metilprednisolona 3 días y posteriormente, prednisona oral 1 mg/kg/día con descenso a lo largo de un año.

1.5.11. ARTRITIS REUMATOIDE

La Artritis Reumatoide (AR) es una poliartritis crónica autoinmune con una incidencia de 20-200 casos por 10.000/año. Pensamos en una artritis reumatoide cuando el paciente presenta dolor inflamatorio, rigidez matutina y tumefacción articular. Son necesarios 4 de los 7 criterios para la clasificación de la AR (170). Si el factor reumatoide (FR) es positivo, o más específicamente el anticuerpo anti-CCP y presenta las lesiones típicas radiológicas el diagnóstico se confirma.

La afectación auditiva en pacientes con artritis reumatoide es controvertida, ya que para algunos autores hay una prevalencia mayor de hipoacusia en estos pacientes que en otros grupos poblaciones y para otros, no hay diferencias significativas (171)

En el primer estudio de 1986 (172) se evaluaron 68 pacientes con AR. Se encontró una reducción de la compliance del oído medio en un 70,50% y ausencia de reflejo estapedial en

un 1,4%. 20 pacientes (29,40%) presentaron hipoacusia neurosensorial moderada de altas frecuencias. No se encontró relación entre dicha pérdida y la actividad de la enfermedad o la medicación de base.

Clásicamente se ha descrito una hipoacusia transmisiva en la etapa inicial de la AR y una hipoacusia mixta o neurosensorial pura, en las etapas finales (173) También está descrita hipoacusia bilateral profunda en pacientes con enfermedad pauciarticular (174)

En un estudio con 53 pacientes, se encontró pérdida auditiva de tipo coclear en un 35,5% de los pacientes; 44,4 % de los oídos (40/90). La hipoacusia fue bilateral y simétrica en la mayoría de los casos. El reflejo estapedial fue normal. No se encontró correlación entre hipoacusia y sexo, edad, duración de la enfermedad, manifestaciones articulares o extraarticulares, anticuerpos o el uso de antiinflamatorios o metotrexato (175)

Parece haber una correlación entre la pérdida auditiva y la VSG y las concentraciones plasmáticas de IL-6 y metaloproteinasa (176). Magaro et al. en 1990, encontraron compromiso auditivo en 55% de los pacientes (n=20) correlacionándolo con la actividad de la enfermedad y el factor reumatoide (177). En otro estudio de ese mismo año con 25 pacientes (178), no se encontró correlación entre la duración de la actividad y el factor reumatoide positivo.

Las alteraciones en las timpanometrías de estos pacientes se creen debidas a una laxitud de la cadena de huesecillos (179). En un estudio de 2006 con 28 pacientes (180), se objetivó un gap óseo-aéreo mayor en este tipo de pacientes, así como un aumento de la latencia de la onda I en los potenciales auditivos.

Se ha descrito enfermedad inmunomediada del oído interno en el 12% de los pacientes con artritis reumatoide e hipoacusia y el 5,7% de los 194 sujetos con AR (181)

Es una disfunción coclear de alta frecuencia. Se postula la paquimeningitis como causa originaria del deterioro auditivo (182, 183).

En un estudio de 2004, con 74 pacientes con AR se observó un aumento del umbral en frecuencias agudas: a partir de los 10.000 Hz en pacientes con una duración de la enfermedad entre 1-5 años y a partir de 4000 HZ en el grupo de 6-10 años (184). El grupo con enfermedad de base por encima de los 11 años tenía afectación en todas las frecuencias.

En la artritis reumatoide hay que prestar especial atención a los pacientes tratados con hidroxicloroquina por su papel potencialmente ototóxico (185, 186)

Los pacientes con AR tienen un umbral de audición menor en 250 a 2000 Hz y una alteración de las otoemisiones acústicas en un 18% de los pacientes, que sugiere patología coclear subclínica (187)

Con la audiometría de altas frecuencias (9000-18000 Hz) se ha detectado hipoacusia neurosensorial en un 69,8% de los pacientes con AR, con un riesgo mayor en los hombres por encima de los 40 años (188)

Se ha descrito recuperación de hipoacusia neurosensorial bilateral en un paciente con AR tratado con adalimumab (189) y, paradójicamente, dos casos de sordera brusca du-

rante el tratamiento con adalimumab por artritis seronegativa y espondiloartritis refractaria (190)

También se ha publicado un caso de respuesta a infliximab, con recaída tras su suspensión y respuesta al reintroducirlo (191)

1.5.12. OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Se ha descrito hipoacusia neurosensorial en muchas otras enfermedades sistémicas:

- hipoacusia neurosensorial de frecuencias medias y altas asociada a trompa patulosa (192) en la esclerodermia.
- hipoacusia neurosensorial en la enfermedad de Takayasu (193)
- sordera súbita en la artritis psoriásica (194)
- hipoacusia neurosensorial en enfermedad de Crohn con respuesta a anti-TNF (195)
- sordera súbita (196) e hipoacusia neurosensorial en esclerosis múltiple, incluso en edad pediátrica (197); en un estudio de 2012 con 60 pacientes un 12,5% de los oídos presentaron alteraciones de la PTA y un 20% alteraciones de los potenciales evocados auditivos con aumento de las latencias I-III y II-V (198).
- sordera súbita (199, 200) y progresiva (201) en la arteritis de células gigantes
- hipoacusia neurosensorial inmunomediada en la colitis ulcerosa (202)
- hipoacusia neurosensorial en relación con hidrops endolinfático en policondritis recidivante (203)
- hipoacusia coclear precoz e irreversible en miastenia gravis (204)
- otitis serosa e hipoacusia neurosensorial en enfermedad relacionada con IgG4 (205)
- afectación otológica presente en el 70% de los niños con hipogammaglobulinemia, en forma de otitis mucosa crónica predominantemente e hipoacusia neurosensorial (206)

En el anexo 4, se han incluido otras afectaciones de la esfera ORL que pueden presentarse asociadas a la hipoacusia neurosensorial y que pueden ayudar al diagnóstico.

2. ANTECEDENTES Y RESULTADOS PREVIOS QUE AVALAN LA VALIDEZ DE LA HIPÓTESIS DE PARTIDA

En un estudio piloto llevado a cabo por el autor en 2008, se objetivó que la azatioprina mantenía el umbral con una tendencia a la mejoría significativa, aunque el tamaño muestral no resultó suficiente para demostrar una mejoría del umbral de audición. La enfermedad bilateral, la dosis utilizada de inmunosupresor, el tipo de hipoacusia y una afectación vestibular, detectada mediante videonistagmografía, no influyeron en la respuesta.

Este estudio prospectivo no aleatorizado nos sugirió su posible utilidad en el mantenimiento del umbral de audición y en el control de las recaídas, presentes en un 60% de los pacientes tras su suspensión.

Se realizó un ensayo clínico no controlado abierto a un año de seguimiento. Se incluyeron pacientes atendidos de forma consecutiva en la consulta monográfica de Patología ORL Inmune del Hospital Infanta Sofía de Madrid de mayo de 2008 a mayo de 2011 con hipoacusia autoinmune que respondía a corticoides. Se recogieron datos de 18 oídos enfermos (11 pacientes).

Los datos demográficos se especifican en la tabla 12.

Se excluyeron pacientes con enfermedad psiquiátrica grave, neoplasia en los 5 años previos, pancreatitis, enfermedad hepática, patología retrococlear, otosclerosis coclear, hipoacusia genética o tratamiento con inmunosupresores en el momento de la detección auditiva. Todos los pacientes recibieron prednisona 1 mg/Kg/día 15 días. Se consideró mejoría del umbral de audición en 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia. En caso de mejoría, se inició pauta descendente de corticoides. Cuando el paciente empeoraba la audición se instauró tratamiento con azatioprina (dosis: 1,5-2 mg/kg/día). Se realizaron audiometrías de control seriadas y analíticas de control, cada 4 semanas los primeros 3 meses y cada 8 semanas después. Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central. Se utilizó el test de Friedman para analizar la diferencia entre el promedio de la PTA (dB) a los 3, 6 y 12 meses y el basal. Se utilizó el test de Wilcoxon para el análisis *post hoc* y análisis de regresión lineal para asociación de variables con el umbral promedio total en dB al año de tratamiento. Se incluyeron datos de 18 oídos afectados. El tiempo medio de tratamiento fue de 11 meses \pm 5 y la dosis media fue de 116 \pm 45 mg/día.

Tabla 12: Descripción basal de los pacientes y de los oídos evaluados

Característica	Resultado
Pacientes	
Edad, media \pm DS	50 \pm 11
Mujeres, n (%)	8 (73)
Anticuerpos antinucleares, n (%)	3 (30)
Bilateralidad, n (%)	7 (64)
Oídos	
Tipo de hipoacusia, n (%)	
Fluctuante	3 (17)
Progresiva	9 (50)
Rápidamente progresiva	2 (11)
Súbita de repetición	4 (22)
Función vestibular (VNG), n (%)	
Normal	3 (16,6)
Patológica	11 (61,1)
No realizada	4 (22,2)
RM de oído interno, n (%)	
Sin hallazgos patológicos	16 (89)
Patológica*	2 (11)

VNG: videonistagmografía; * Microangiopatía vascular

Con respecto a los efectos adversos, 2 pacientes presentaron malestar general, 1 elevación transitoria de las transaminasas, 1 herpes cutáneo y absceso dentario. 1 paciente presentó diarrea incoercible que obligó a la suspensión del tratamiento. 7 pacientes no presentaron ningún efecto adverso.

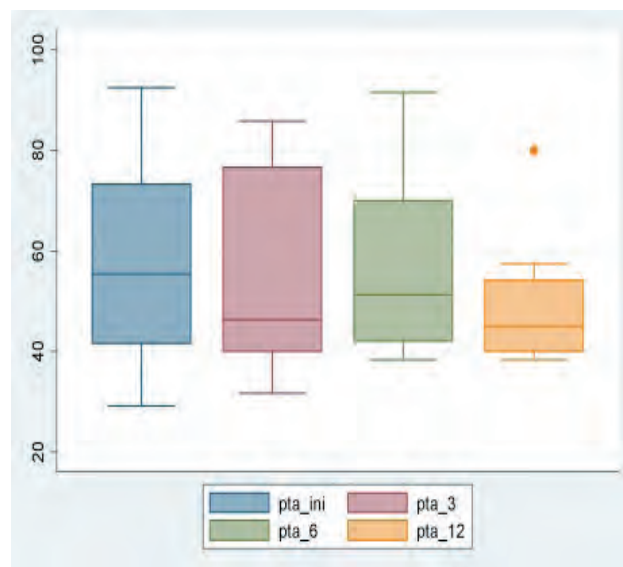


Figura 17: Evolución de la PTA 250-500-2000-4000-8000 Hz durante el seguimiento.

Evolución (mediana más rango intercuantílico) del promedio en dB del umbral de audición a 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz en las visitas basal (azul), 3 meses (rojo), 6 meses (verde) y un año.

En la figura 17 puede observarse como el umbral de audición no mejora substancialmente, pero tampoco empeora.

La tendencia a la mejoría es significativa (Tabla 13), sin embargo, al realizar las comparaciones (basal/3 – 6 – 12 meses) no se alcanza el nivel de significación estadística exigido de 0,05/3 para las comparaciones múltiples. La comparación entre el promedio umbral basal y al año es significativa ($p < 0,05$). Tras la suspensión de la azatioprina, el umbral sube de 50 ± 15 a 56 ± 20 ($p = 0.249$). De los 5 pacientes (40%) con respuesta a 12 meses, 3 (60%) recaen tras la suspensión de la azatioprina.

Tabla 13: Eficacia del tratamiento en valor del umbral promedio, total y a distintas frecuencias en las visitas sucesivas.

Promedio en dB de umbral de audición	Basal	3 meses	6 meses	1 año	p*
a 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz	57 (18)	56 (20)	57 (18)	49 (13)	0,004
a 125, 250 Hz (frecuencias bajas)	48 (17)	47 (18)	50 (21)	44 (15)	<0,001
a 500, 1000, 2000 (frecuencias medias)	54 (19)	52 (21)	56 (19)	44 (14)	0,002
a 4000, 8000 (frecuencias altas)	66 (21)	63 (25)	60 (21)	59 (14)	0,004

Los resultados están expresados en media \pm desviación estándar.

*Obtenida por test de Friedman. A pesar de la significación estadística, ningún par alcanzó el nivel de significación exigido de 0,016.

Ni el promedio del umbral basal, ni presencia de hipofunción vestibular demostrada por videonistagmografía, ni el tipo de hipoacusia, ni la edad, ni el sexo, ni la dosis máxima de azatioprina, ni la bilateralidad de la afectación, mostraron ninguna asociación significativa con la respuesta.

A pesar de la tendencia significativa a la mejoría, el tamaño muestral pequeño permitió demostrar que la azatioprina mejorara de forma significativa la audición, aunque mantenía el umbral en un gran porcentaje de pacientes. Es posible la existencia de factores de confusión, incluidos tratamientos concomitantes.

Este ensayo piloto sugirió el diseño de un ensayo clínico aleatorizado controlado con una variable respuesta que incluyera el «no empeoramiento» en los pacientes con hipoacusia inmunomediada.

Los datos de este estudio se presentaron en 2011, en el 1er Congreso de la Confederación Europea de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y en el XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología:

- Póster: AZATHIOPRINE FOR LONG-TERM MANAGEMENT OF AUTOIMMUNE INNER EAR DISEASE. Mata-Castro N, Illera Martín O, Sánchez Fernández F, Muñoz Fernández S, García Fernández E. 1st Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. July 2 - 6, 2011 - Barcelona, Spain.
- Curso de instrucción: CORTICOIDES ORALES E INTRATIMPÁNICOS, AZATIOPRINA E INFLIXIMAB INTRATIMPÁNICO: CASOS PRÁCTICOS PARA EL MANEJO SECUENCIAL DE LA HIPOACUSIA AUTOINMUNE. Mata-Castro N, Illera O, Sánchez F, Muñoz S y García E. 1st Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. July 2 - 6, 2011 - Barcelona, Spain.

- Comunicación: AZATIOPRINA ORAL E INFLIXIMAB INTRATIMPÁNICO: INMUNOSUPRESORES EN LA HIPOACUSIA AUTOIMMUNE. Mata-Castro N, Illera O, Sánchez F, Muñoz S y García E. 1st Congress of the Confederation of European Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. July 2 - 6, 2011 - Barcelona, Spain.
- Póster: EXPERIENCIA CON AZATIOPRINA EN EL MANEJO A LARGO PLAZO DE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL AUTOINMUNE EN UNA UNIDAD DE PATOLOGÍA INMUNE EN ORL. Illera Martín O, Mata Castro N*, Cobo Ibáñez T, García Fernández E*, Muñoz Fernández S. Servicio de Reumatología. Servicio de ORL*. Hospital Infanta Sofía. SS de los Reyes, Madrid. XXXVII Congreso Nacional de la SER. Málaga, del 10 al 13 de mayo de 2011.

3. FINALIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

Esta tesis doctoral pretende comprobar si el tratamiento de mantenimiento con azatioprina en los pacientes con hipoacusia inmunomediada frena la progresión de la enfermedad.

3.1. HIPÓTESIS

La azatioprina mantiene el umbral de audición en los pacientes con hipoacusia inmunomediada y reduce el número de recaídas.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar el efecto de la azatioprina en el umbral de audición.
- Conocer el riesgo de recaída en pacientes con hipoacusia neurosensorial que responde a corticoides.
- Determinar si la velocidad de recaída es similar en el grupo de pacientes tratados con corticoides y con azatioprina.
- Determinar si un tratamiento influye en la curva de supervivencia de audición de los pacientes con hipoacusia inmunomediada considerando como evento la recaída.

A continuación, se describen secuencialmente los 3 estudios realizados para demostrar la hipótesis:

- Estudio 1 – GRUPO DE PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA.
- Estudio 2 – GRUPO DE PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON CORTICOIDES.
- Estudio 3 – COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS.

Para facilitar la lectura de métodos y resultados se han agrupado por estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 1: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada.
RESULTADOS ESTUDIO 1: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada

MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides.
RESULTADOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides.

MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia libre de recaída de pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina.
RESULTADOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia libre de recaída de pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 1: Azatioprina en pacientes con hipoacusia inmunomediada

Este estudio se basa en los datos recogidos en un solo centro, dentro del estudio multicéntrico titulado: PROYECTO EMHA: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia autoinmune con respuesta a corticoides orales: Estudio multicéntrico (Código de protocolo: INV-AZA-2014-01, de fecha 15 de abril de 2013)

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha clasificado este estudio clínico como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP).

El Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios – Área de Investigación Clínica y EPAS de la Comunidad de Madrid ha autorizado la realización del presente estudio.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe consideró que dicho estudio cumplía los requisitos de idoneidad, capacidad del investigador y los medios disponibles para llevarlo a cabo.

4.1. POBLACIÓN

La población diana está constituida por pacientes con hipoacusia inmunomediada, organoespecífica o como parte de una enfermedad autoinmune sistémica, tratados con azatioprina.

Se definió hipoacusia neurosensorial inmunomediada como la pérdida neurosensorial con respuesta a prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día durante 15 días.

Se definió respuesta, como una mejoría de la audición respecto de la audición basal, en al menos un oído de 15 dB o más en el umbral de audición en cualquiera de las frecuencias ó 10 dB en dos frecuencias consecutivas.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El umbral de audición debía ser mayor de 30 dB en uno o ambos oídos al menos en una frecuencia (125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 ó 8000 Hz).

Se especificó el tipo de hipoacusia de cada paciente:

- Progresiva, si el deterioro del umbral de audición de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia se producía en menos de 3 meses.
- Fluctuante, si el deterioro del umbral de audición de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia constatada en 3 audiometrías se producía en menos de 12 meses.
- Sordera súbita de repetición, si el paciente presentaba más de 3 episodios, independientemente del oído afecto.

Por seguridad en el uso de los medicamentos se estableció los 18 años como límite de edad inferior para la inclusión en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética para descartar patología retrococlear.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Toma de glucocorticoides orales a dosis terapéuticas (1mg/Kg/día) los tres meses anteriores al inicio del estudio.
- Enfermedad psiquiátrica grave que comprometa el cumplimiento del tratamiento.
- Antecedentes de reacción psiquiátrica a la toma de glucocorticoides.
- Contraindicaciones médicas de uso de azatioprina y/o corticoides.
- Enfermedad hepática.
- Pancreatitis aguda o crónica.
- Patología retrococlear demostrada por prueba de imagen.
- Otosclerosis coclear sospechada por audiometría tonal.
- Historia familiar de hipoacusia genética.
- Hipoacusia en el seno de un síndrome malformativo.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- No cumplimentación del consentimiento informado

4.4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de seguimiento prospectivo longitudinal (análisis descriptivo de una cohorte).

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de forma consecutiva en la consulta externa del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Torrejón. Todos los pacientes cumplimentaron el consentimiento informado (anexo 5) y recibieron una hoja informativa del estudio (anexo 6).

Se realizó en cada visita una audiometría tonal.

Se consideró audiometría basal la última realizada antes del inicio de tratamiento con azatioprina.

Todos los pacientes incluidos fueron tratados con azatioprina.

La dosis de azatioprina fue de 1-2,5 mg/Kg/día repartida en dos dosis. El cálculo de la dosis de azatioprina se estimó inicialmente en base al peso (menos de 80 Kg, 100mg/día; de 80 a 100 Kg, 150 mg/día y mayores de 100 Kg, 200 mg/día) y posteriormente se ajustó en función de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT).

4.5. TÉCNICAS DE MEDIDA DE LAS VARIABLES

Se registró la fecha (DDMMAA) de nacimiento y se calculó la edad en relación con la fecha de la primera visita.

Se registró la fecha de apertura de la historia clínica y la fecha de inicio del tratamiento con azatioprina.

Se realizaron las audiometrías por personal entrenado con el equipo INTERACOUSTIC AD33.

Se registró el umbral de audición en cada frecuencia explorada (125-250-500-1000-2000-4000-8000 Hz) en una hoja de cálculo para comparar los umbrales en las siguientes visitas con los valores previos. El cálculo en 3000 Hz se realizó como la media de 2000 y 4000 Hz.

4.6. RECLUTAMIENTO

Se incluyeron 20 pacientes desde el 26-6-2013 hasta 29-6-2016 y se recogieron datos hasta el 28 de abril de 2017.

Se evaluaron los datos del primer año de tratamiento de todos los pacientes, registrando la fecha de recaída o de suspensión (censurado) en cada caso.

4.7. SEGUIMIENTO

Durante el periodo evolutivo se realizaron audiometrías a los 3, 6, 9 y 12 meses. Se realizó analítica de control (hemograma, perfil hepático y renal) a las 3 semanas de tratamiento y posteriormente cada 4-6 semanas. La periodicidad de los controles analíticos durante el seguimiento fue la indicada por el reumatólogo en su práctica clínica habitual.

4.8. CRITERIOS DE CENSURA

La recaída fue considerada el evento de punto final para el estudio de supervivencia.

El tiempo transcurrido hasta el evento (recaída) se consideró desde la fecha de la audiometría basal hasta la fecha del primer análisis audiométrico que desencadenó el punto final.

Los pacientes que no completaron el seguimiento fueron censurados en el momento de la última visita, registrando la fecha.

También se censuraron los pacientes que suspendieron la azatioprina por propia decisión o por indicación médica.

4.9. MÉTODO ESTADÍSTICO

Recogida de información: variables consideradas.

La recogida de información se realizó a través de una Hoja de Recogida de Datos (anexo 3) con información relativa a las siguientes variables:

- Umbral auditivo (PTA 500-8000, cuantitativa continua, medida en dB); en cada control audiométrico se calcula el promedio del umbral auditivo de la vía aérea para cada oído: PTA_BASAL, PTA_3m, PTA_6m, PTA_9m_PTA-12m:
 - PTA_BASAL promedio en dB de umbral de audición a 500, 1000, 3000 y 8000 Hz antes de iniciar tratamiento con azatioprina.
 - PTA_3m promedio en dB de umbral de audición a 500, 1000, 3000 y 8000 Hz a los 3 meses de iniciar tratamiento con azatioprina.
 - PTA_6m promedio en dB de umbral de audición a 500, 1000, 3000 y 8000 Hz a los 6 meses de iniciar tratamiento con azatioprina.
 - PTA_9m promedio en dB de umbral de audición a 500, 1000, 3000 y 8000 Hz a los 6 meses de iniciar tratamiento con azatioprina.
 - PTA_12m promedio en dB de umbral de audición a 500, 1000, 3000 y 8000 Hz a los 12 meses de iniciar tratamiento con azatioprina.

- Respuesta auditiva (nominal binaria, Sí/No); se consideró respuesta la mejora del umbral auditivo en 10 dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15 dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina.
- Tiempo de supervivencia (meses): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae, o bien llega el final del periodo de seguimiento o el paciente abandona.
- Paciente censurado (nominal binaria, Sí/No) incluyendo en caso afirmativo los abandonos y los pacientes que no hayan tenido recaída al final del periodo de seguimiento.
- Recaída de la hipoacusia (nominal binaria, Sí/No): Se consideró recaída la pérdida de 10 dB en dos frecuencias consecutivas o de 15 dB en una frecuencia con respecto al periodo anterior. Se consideró para el cálculo de prevalencia de recidiva de la hipoacusia en los pacientes tratados.
- Variables de control. Basándonos en la bibliografía publicada al respecto, se han considerado las siguientes:
 - Tipo de hipoacusia (nominal binaria, organoespecífica/sistémica)
 - Curso clínico de la hipoacusia (nominal, progresiva/fluctuante/sordera súbita de repetición).
 - Sexo (nominal binaria, varón/mujer)
 - Edad (cuantitativa continua, años, 2 decimales)
 - Peso (cuantitativa continua, en Kg)
 - Respuesta a la azatioprina: (cuantitativa continua, medida en decibelios); cambio en el PTA 500-8000 y PTA 500-3000 tras tratamiento con azatioprina.
 - El TIEMPO TTO AZA (cuantitativa continua, meses) se calculó restando la fecha de inicio de azatioprina de la fecha de cierre de inclusión de datos.

Variables de seguridad: se recogió cualquier evento o acontecimiento adverso que los pacientes reclutados sufrieron durante el periodo de seguimiento, estuvieran o no relacionados con el fármaco de estudio.

Seguimiento: Durante el seguimiento trimestral se hicieron controles audiométricos. Los pacientes reclutados están en seguimiento con/sin tratamiento en el momento actual.

Análisis de los datos: Se creó una base de datos específica para este estudio en dos programas estadísticos, SPSS y XLSTAT 2014, en la que se incluyeron los datos de la Hoja de Recogida de Datos. Esta base de datos incluía los códigos de los pacientes y todas las variables anteriormente descritas debidamente codificadas.

Se ha realizado una descripción epidemiológica de los resultados, resumida en los siguientes apartados:

- Descripción de los datos: como índices de centralización se utilizarán la media o la mediana para muestras que no cumplan criterios de normalidad; como índices de

dispersión se utilizarán los intervalos de confianza (95%). Las variables categóricas fueron expresadas mediante porcentajes. Como resultado principal se ha buscado la prevalencia de recaída de la hipoacusia en los pacientes tratados con azatioprina.

- Análisis estadístico:
 - Estimación de la probabilidad de aparición de la recaída audiométrica para un tiempo determinado: se realizó un análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier considerando el evento «recaída».
 - Para analizar la relación entre las diferentes variables de control con la probabilidad de recaída, se realizó una regresión logística con las variables control como variables independientes (sexo, edad, tipo de hipoacusia, afectación sistémica) y la variable «Recaída de la hipoacusia» como variable dependiente.

Se calculó el tiempo medio entre la apertura de la historia clínica y la fecha de inicio de tratamiento con inmunosupresor.

Se comparó la PTA al inicio y al final del tratamiento con azatioprina.

Se registró la fecha de recaída durante el periodo de seguimiento.

Se calculó el tiempo hasta el evento (meses): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae, o bien llega el final del periodo de seguimiento o el paciente abandona.

Las gráficas de Kaplan-Meier se utilizaron para representar la distribución de tiempos hasta los puntos finales. Las pruebas log-rank sirvieron como las comparaciones principales entre los grupos de tratamiento. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular los coeficientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para los subgrupos participantes y para identificar los predictores de los puntos finales.

5. RESULTADOS ESTUDIO 1: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia inmunomediada

Se analizaron los datos recogidos de **20 pacientes tratados con azatioprina** y las audiometrías de **31 oídos afectados**.

El número de pacientes reclutados por año se recoge en la tabla 14:

Tabla 14: Número de pacientes reclutados por año

AÑO RECLUTAMIENTO	N
2013	3
2014	6
2015	7
2016	4
Total	20

5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.1. VALORES OBTENIDOS GLOBALMENTE EN LOS INDIVIDUOS DE LA COHORTE

Las características demográficas de los 20 pacientes estudiados se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 15: Datos demográficos de pacientes tratados con azatioprina

N	E	S	TIPO HIPOACUSIA	EVOL. (MESES)	AFECTACIÓN	ENF. SISTÉMICA	TIEMPO HASTA AZA (MESES)	DOSIS MANT. AZA
1	52	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	60	BILATERAL	NO	1,20	100
2	42	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	1	UNILATERAL	NO	18,00	100
3	56	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	480	BILATERAL	NO	0,13	175
4	51	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	0,23	100
5	21	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	13,33	100
6	67	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,3	BILATERAL	NO	1,77	100
7	44	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	NO	28,50	100
8	71	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1,5	UNILATERAL	NO	27,47	100
9	52	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,75	UNILATERAL	NO	8,60	50
10	40	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	24	BILATERAL	LES	123,13	50
11	54	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	144	BILATERAL	NO	5,90	150
12	45	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	0,5	BILATERAL	NO	4,77	100
13	43	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	12	BILATERAL	HIPO-TIROIDIS- MO AUTO-IN- MUNE	45,00	100
14	65	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,25	UNILATERAL	NO	24,70	100
15	61	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	SJOGREN	6,43	100

Tabla 15: Datos demográficos de pacientes tratados con azatioprina

N	E	S	TIPO HIPOACUSIA	EVOL. (MESES)	AFECTACIÓN	ENF. SISTÉMICA	TIEMPO HASTA AZA (MESES)	DOSIS MANT. AZA
16	64	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	HASHIMOTO	31,87	100
17	56	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	312	BILATERAL	NO	40,10	50
18	67	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,5	BILATERAL	GRAVES	5,13	100
19	59	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	NO	47,37	150
20	41	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	120	UNILATERAL	NO	38,33	100

5.1.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS POR SEXOS

La mitad de los pacientes eran mujeres y la otra mitad hombres (figura 18)

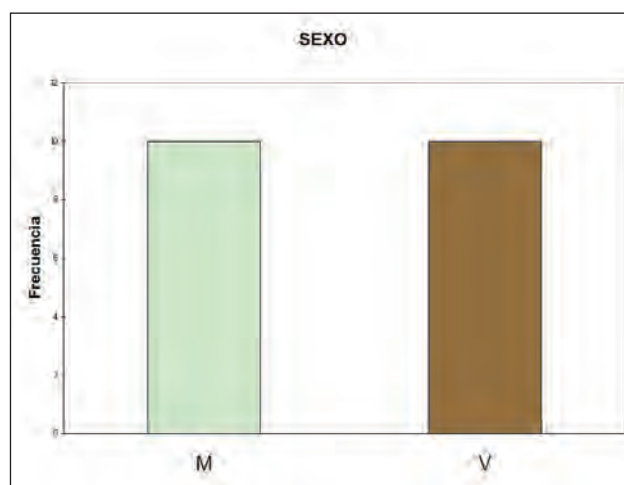


Figura 18: Sexo del grupo de estudio de pacientes tratados con azatioprina.

En la muestra hubo un número similar de hombres y mujeres. (M: Mujer. V: Varón)

5.1.3. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS POR EDADES

La edad media de los pacientes fue de 52,50 años (95% IC [46,91, 58,17]; rango de 20,8 a 70,5 años). Un 40% eran mayores de 45 años y menores de 60 años (figura 19)

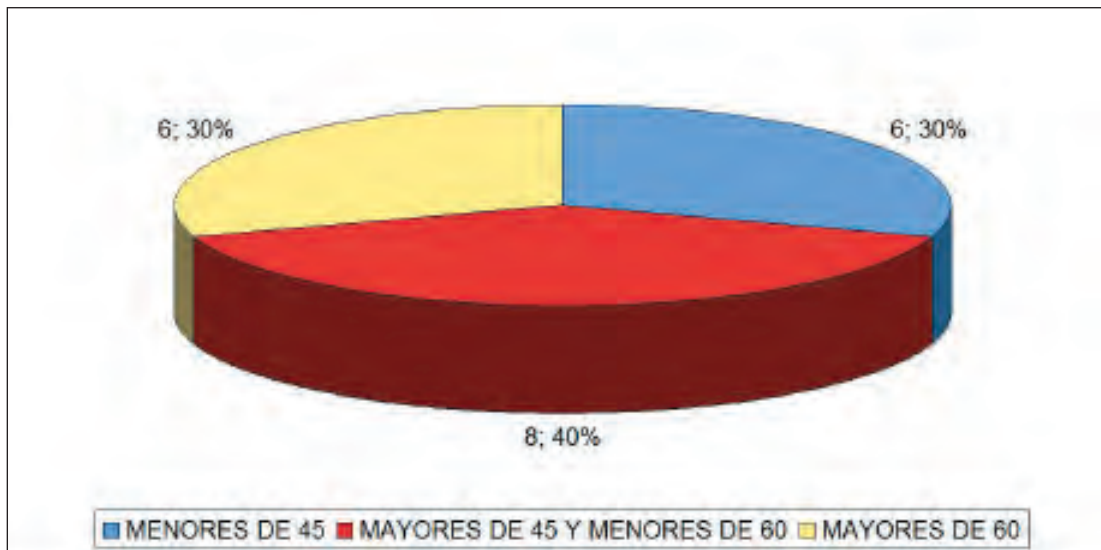


Figura 19: Distribución de pacientes con hipoacusia por franjas de edad.

Un 40% de los pacientes tratados con azatioprina fueron mayores de 45 años y menores de 60 años.

5.1.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS RESULTADOS POR CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

En la tabla 16 se describen las características demográficas de la cohorte de pacientes tratados con azatioprina en función de la afectación uni o bilateral, presencia o ausencia de enfermedad sistémica, y tipo de hipoacusia.

Tabla 16: Características demográficas de los pacientes tratados con azatioprina distribuidas por características de la enfermedad

	N	Porcentaje
Afectación		
<i>Unilateral</i>	7	35%
<i>Bilateral</i>	13	65%
Enfermedad		
<i>Organoespecífica</i>	15	75%
<i>Sistémica</i>	5	25%
Tipo de hipoacusia		
<i>Fluctuante</i>	8	40%
<i>Progresiva</i>	2	10%
<i>Súbita de repetición</i>	10	50%

La afectación bilateral fue de un 65%. Un 75% presentaban enfermedad organoespecífica y un 25% enfermedad autoinmune sistémica (figura 20).

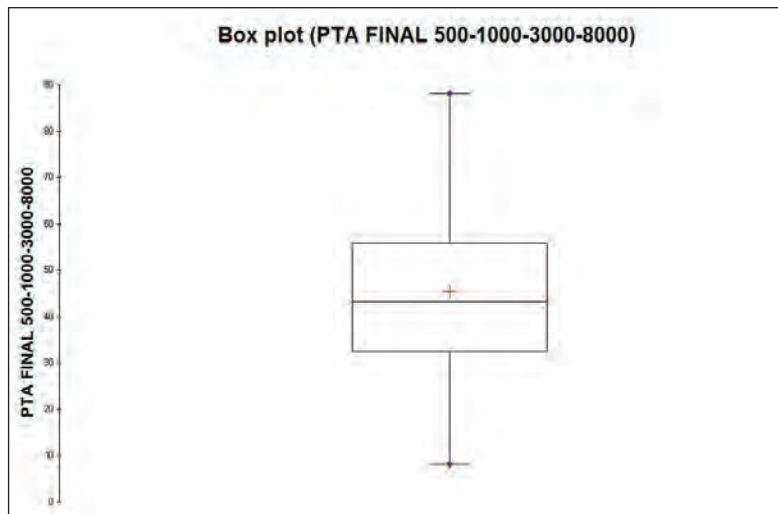


Figura 20: Afectación uni o bilateral en pacientes tratados con azatioprina.

Un 65% de los pacientes tratados con azatioprina tenía enfermedad en ambos oídos.

En la figura 21 se especifica el tipo de enfermedad sistémica encontrado en el grupo tratado con azatioprina.

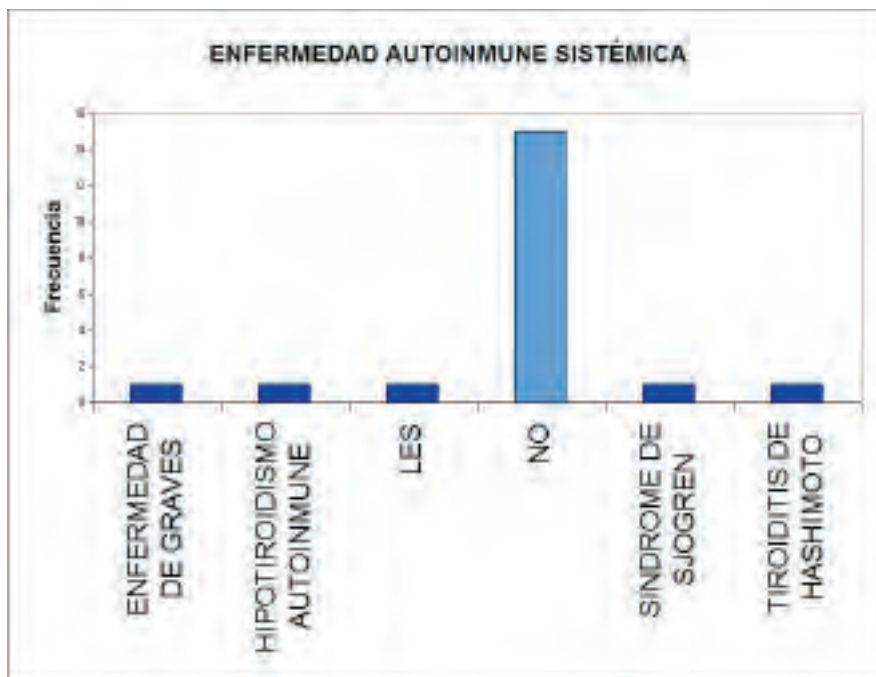


Figura 21: Presencia de enfermedad autoinmune sistémica en los pacientes tratados con azatioprina.

5 pacientes del grupo tratado con azatioprina presentaban enfermedad autoinmune sistémica de base. Un paciente con lupus eritematosos sistémico, un paciente con síndrome de Sjögren y 3 con afectación tiroidea autoinmune.

Un 40% de los pacientes presentaron hipoacusia fluctuante (8), un 10% progresiva (2) y 50% más de 3 episodios de sordera brusca (10). Estos porcentajes se representan gráficamente en la figura 22. Dos pacientes con enfermedad autoinmune sistémica presentaron

hipoacusia fluctuante (40%), 2 pacientes hipoacusia progresiva (40%) y un paciente sordera súbita de repetición.

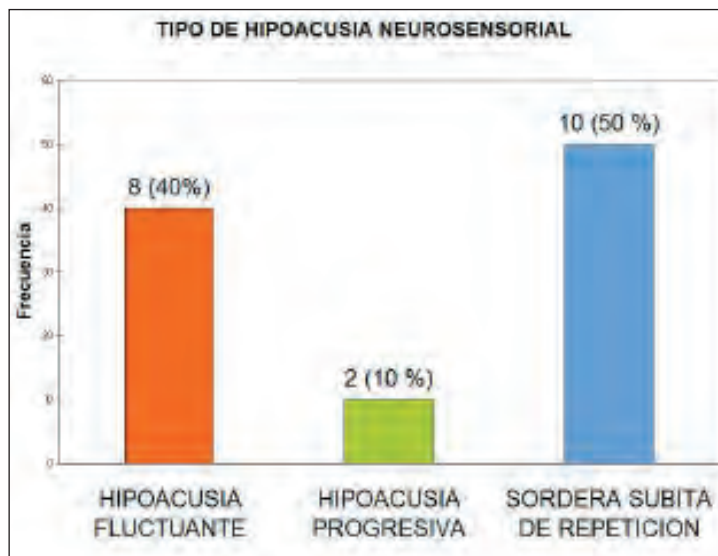


Figura 22: Tipo de hipoacusia en los pacientes tratados con azatioprina.

El mayor porcentaje de pacientes tratados con azatioprina presentaban sordera súbita de repetición.

En la anamnesis, los pacientes referían hipoacusia con una mediana de 7 meses (rango entre 2 semanas y 480 meses).

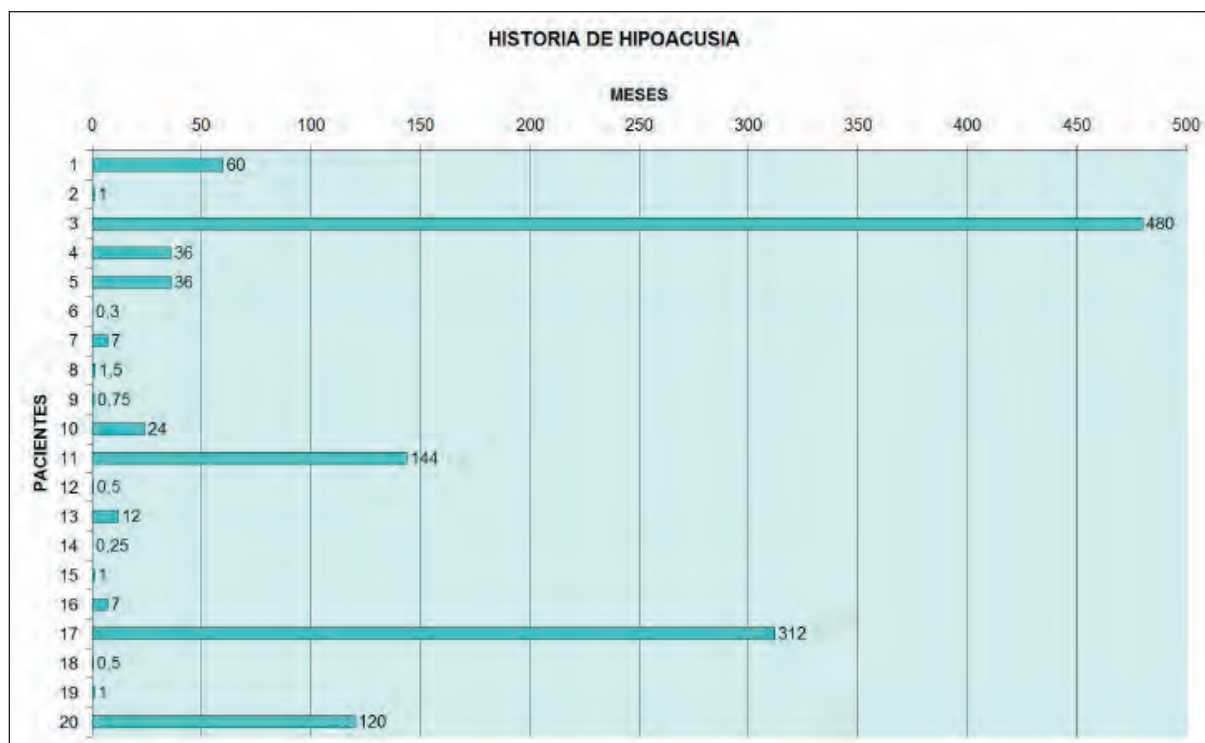


Figura 23: Meses con historia de hipoacusia en el momento de inclusión en el estudio.

Representación gráfica el tiempo (meses) con historia de hipoacusia recogido en la anamnesis de los pacientes tratados con azatioprina.

Una vez abierta la historia clínica, considerando el tiempo de seguimiento antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, la mediana fue de 15,67 meses (figura 23, tabla 17).

Tabla 17: Tiempo de evolución de la hipoacusia en la anamnesis (meses)

	Mediana	Media	IC (95%)	Rango
Tiempo de evolución de la hipoacusia en la anamnesis	7,00	62,20	4,18 a 120,30	0,25 a 480,0
Tiempo de seguimiento previo hasta inicio de azatioprina	15,67	23,60	10,3 a 36,9	0,13 a 123,1
<i>Fluctuante</i>	27,98	23,24	8,97 a 37,51	1,20 a 47,37
<i>Progresiva</i>	84,07	84,07	−412,32 a 580,46	45,00 a 123,13
<i>Súbita de repetición</i>	7,25	11,79	2,65 a 20,93	0,13 a 40,10

La figura 24 muestra gráficamente el tiempo de seguimiento antes de la instauración de azatioprina en cada paciente.

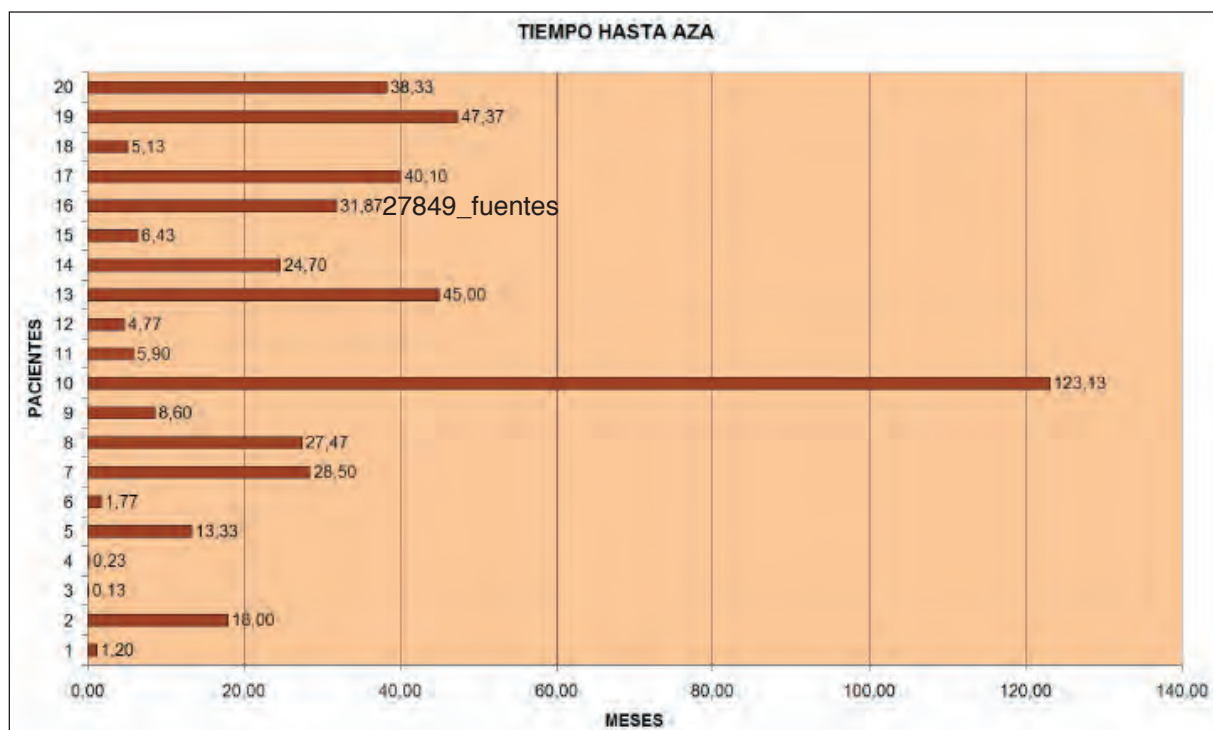


Figura 24: Seguimiento en meses antes de la instauración de azatioprina desde la apertura de la historia clínica.

Tiempo de seguimiento (meses) antes de la instauración de tratamiento con azatioprina.

Todos los pacientes fueron tratados con azatioprina. La dosis habitual de azatioprina (figura 25) fue de 100 mg (media 101,25; rango de 50 a 175 mg).



Figura 25: Dosis media de azatioprina utilizada al inicio del tratamiento.

La dosis media de azatioprina utilizada fue de 100 mg/día.

5.2. RESULTADOS GLOBALES DE LA COHORTE

Para el estudio de la PTA se consideró cada oído con hipoacusia por separado. Se descartaron 2 oídos cóficos (PTA 125-8000 Hz =120 dB). A continuación, se muestran los resultados de los 31 oídos afectados.

La media de la PTA BASAL antes de la administración de azatioprina fue de 46,49 dB, DS 18,90 (tabla 18).

Tabla 18: Descripción de las PTA basales (31 oídos)

Estadística	PTA BASAL 500-1000-3000-8000
Mínimo	12,500
Máximo	91,250
Mediana	44,375
Media	46,492
Desviación típica (n-1)	18,892

Las figuras 26 y 27, representan gráficamente estos datos.

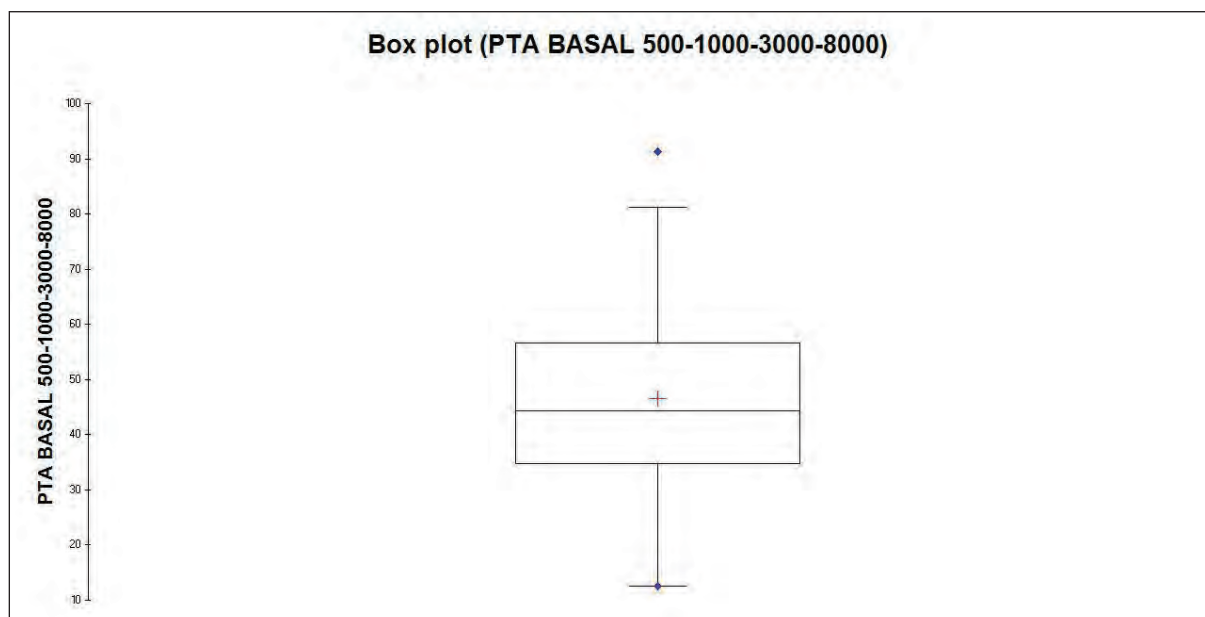


Figura 26: PTA BASAL media y desviación estándar.

La PTA basal fue de 46,49 dB.

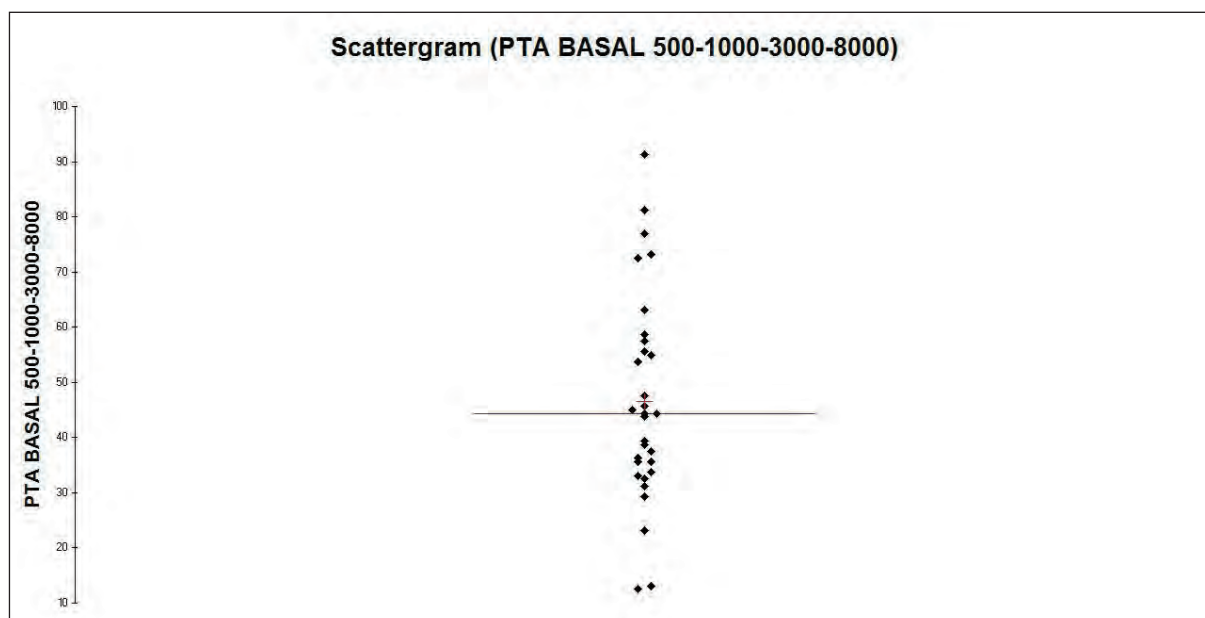


Figura 27: Representación de la PTA BASAL por oído.

Se representa con un punto la PTA basal de cada oído antes de iniciar el tratamiento con azatioprina.

Se comprobó que la PTA BASAL seguía una distribución normal.

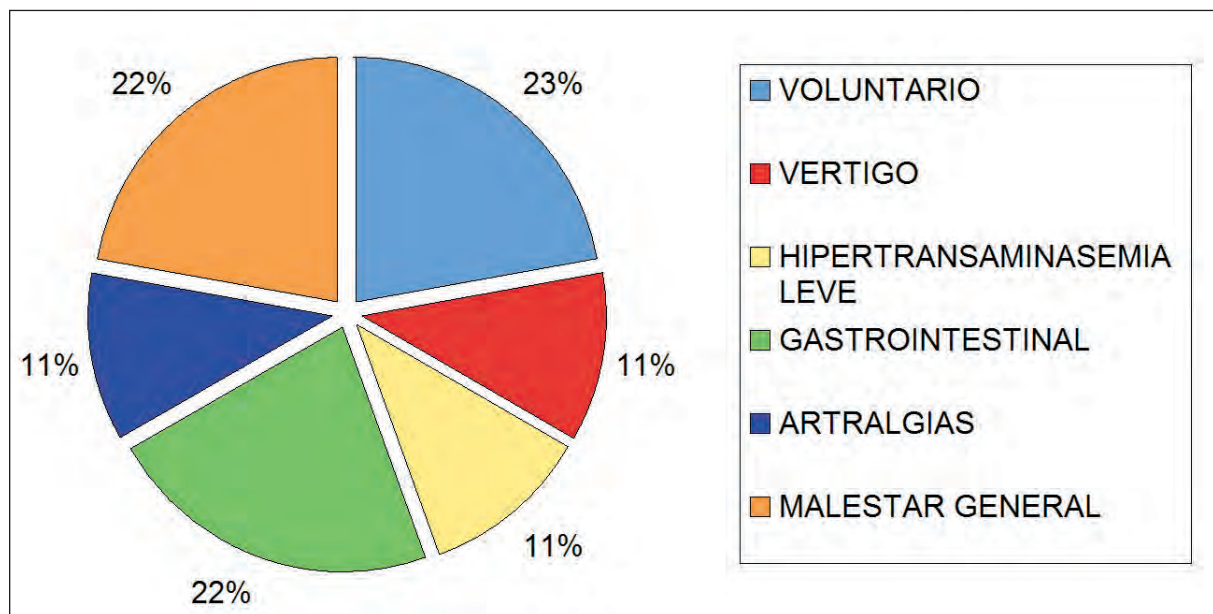
Se descartaron los datos de 11 oídos ya que no tenían registro de PTA a los 12 meses.

2 pacientes suspendieron el tratamiento de forma voluntaria. En la tabla 19 se especifican los motivos de suspensión.

Tabla 19: Motivo de suspensión y tiempo de tratamiento con azatioprina (AZA) hasta la suspensión

PACIENTE	MOTIVO	TIEMPO AZA HASTA SUSPENSIÓN (MESES)
H01-002	VOLUNTARIO	10,77
H01-004	VOLUNTARIO	1,77
H01-007	VERTIGO	1,4
H01-008	HIPERTRANSAMINASEMIA LEVE	3,53
H01-012	GASTROINTESTINAL	2,77
H01-013	ARTRALGIAS	9,97
H01-014	MALESTAR GENERAL	1,03
H01-016	MALESTAR GENERAL	3,1
H01-017	GASTROINTESTINAL	1,5

El malestar general y los síntomas gastrointestinales fueron los motivos de suspensión más frecuentes.

**Figura 28: Representación gráfica de los motivos de suspensión.**

Un 23% de los pacientes suspendieron por motivo voluntario. Un 22% por malestar general y otro 22% por molestias gastrointestinales.

Todos los efectos adversos fueron menores (figura 28), la mayoría por intolerancia gástrica y malestar general. No hubo ningún caso de leucopenia que obligara a la suspensión de la medicación.

Al finalizar el periodo de estudio para cada paciente se determinó el umbral de audición.

La PTA FINAL de los 20 oídos con datos evolutivos a los 12 meses, fue de 45,47 dB (tabla 20).

Tabla 20: Descripción de la PTA FINAL, con los 20 oídos de los que se disponen datos evolutivos a los 12 meses de tratamiento.

Estadística	PTA FINAL 500-1000-3000-8000
Mínimo	8,125
Máximo	88,125
Mediana	43,125
Media	45,469
Desviación típica (n-1)	18,880

La figura 29, representa gráficamente la PTA FINAL media y la figura 30, la PTA final por oído.

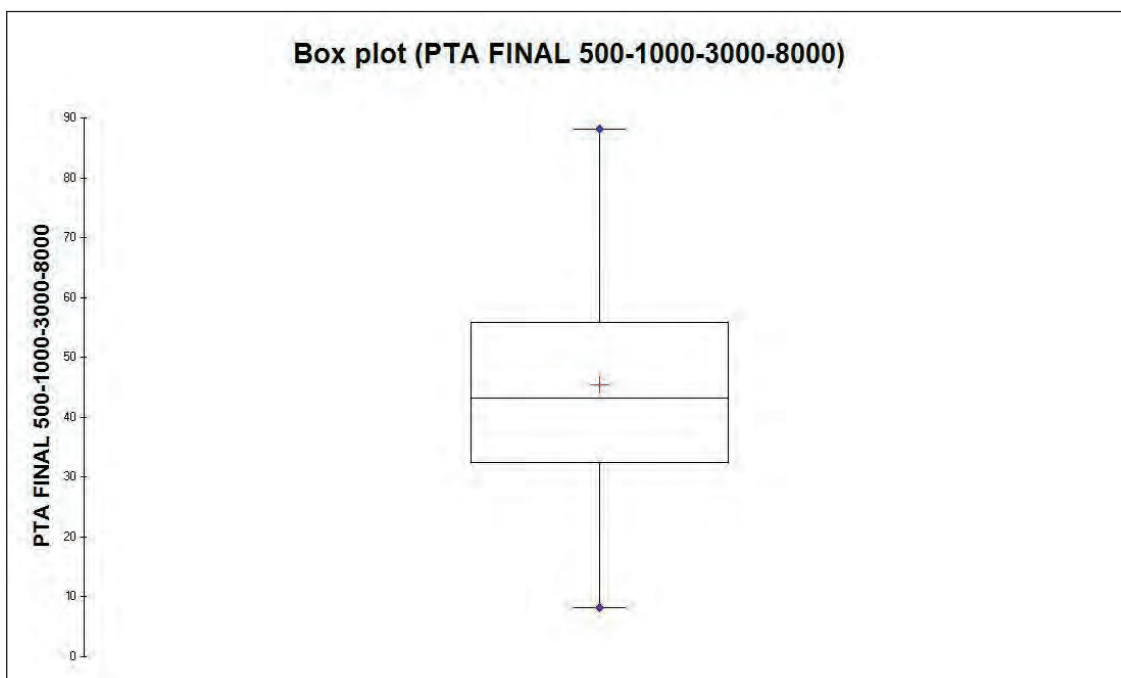


Figura 29: PTA FINAL media y desviación estándar.

La PTA FINAL media fue de 45,47 dB.

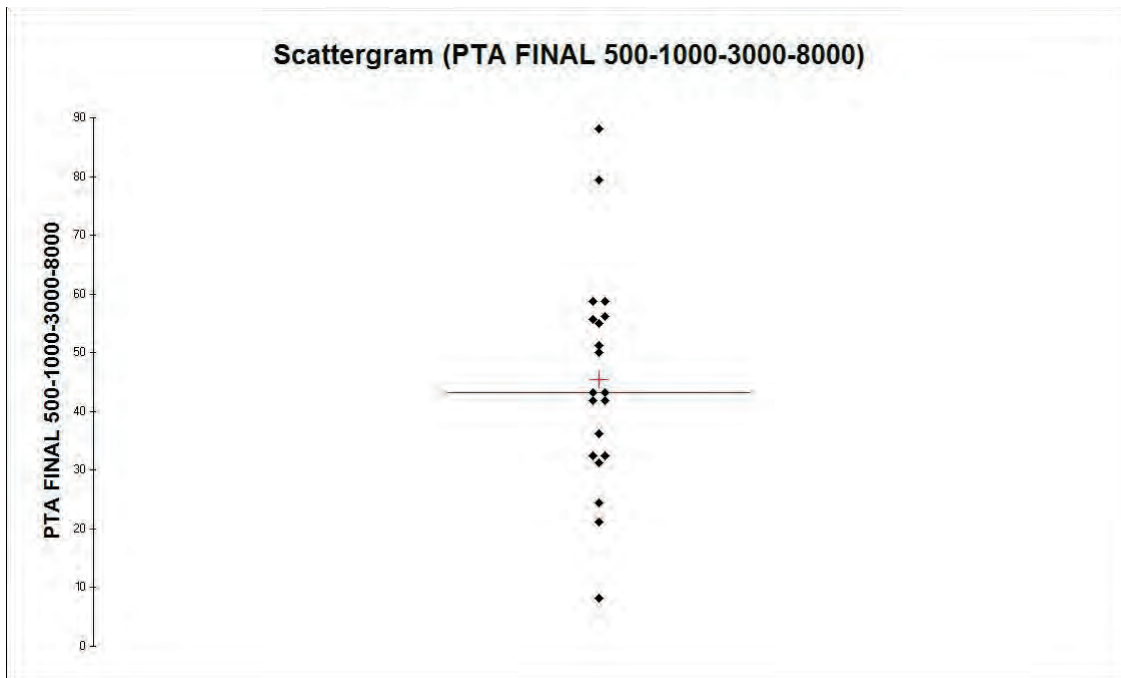


Figura 30: Representación de la PTA FINAL por oído.

Se representa con un punto la PTA FINAL de cada oído tras el tratamiento con azatioprina.

Se comprobó que la PTA final seguía una distribución normal.

Se estudió la correlación entre sexo, tipo de hipoacusia, enfermedad sistémica y afectación bilateral mediante el coeficiente de correlación de Spearman (tabla 21).

Tabla 21: Matriz de correlación de Spearman en el grupo de pacientes tratados con azatioprina.

Matriz de correlación (Spearman):				
Variables	SEXO	AFECTACIÓN OÍDO	TIPO DE HIPOACUSIA	ENFERMEDAD SISTÉMICA
SEXO	1	0,314	-0,327	0,577
AFECTACIÓN OÍDO	0,314	1	0,182	0,182
TIPO DE HIPOACUSIA	-0,327	0,182	1	-0,200
ENFERMEDAD SISTÉMICA	0,577	0,182	-0,200	1
Los valores en negrita son diferentes de 0 con un nivel de significación $\alpha=0,05$				

Existe una correlación positiva moderada entre la variable sexo y la variable afectación sistémica ($R = 0.577$): concretamente entre, mujeres y enfermedad sistémica (figura 31). No existe correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R=0,182$).

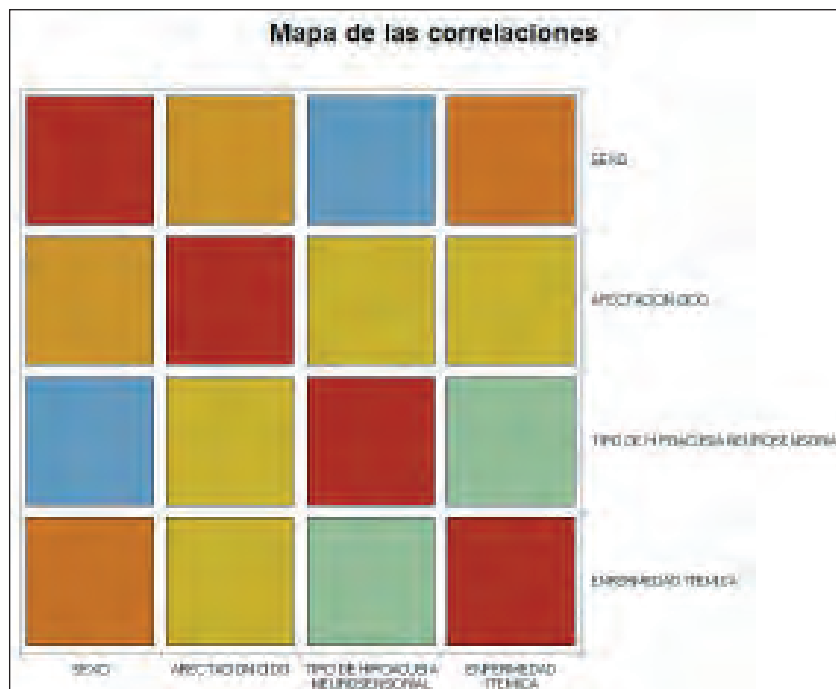


Figura 31: Correlaciones variables en pacientes tratados con azatioprina.

Este mapa de correlaciones utiliza una escala en una gama de color azul-rojo (frío-calor) para mostrar las correlaciones. El color azul corresponde a una correlación cercana a -1 y el color rojo corresponde a una correlación cercana a 1. El color verde corresponde a una correlación cercana a 0.

También existe correlación, aunque débil entre la afectación bilateral y un tiempo de evolución de hipoacusia mayor o igual al año ($R = 0.453$) y entre las PTA basales mayores de 60 dB y el tiempo de evolución de hipoacusia mayor de 1 año ($R = 0.506$).

Comparamos ahora las PTA de la audiometría basal y la PTA a los 12 meses de tratamiento, de 500 a 8000 Hz.

Al cabo de los 12 meses, la PTA final fue de 45,47 dB, menor que la inicial (tabla 22), aunque la diferencia no alcanza significación estadística. ($p = 0,799$, t de Student, dos muestras dependientes)

Tabla 22: Comparación entre PTA basal y PTA a los 12 meses de tratamiento con azatioprina (500-8000 Hz)

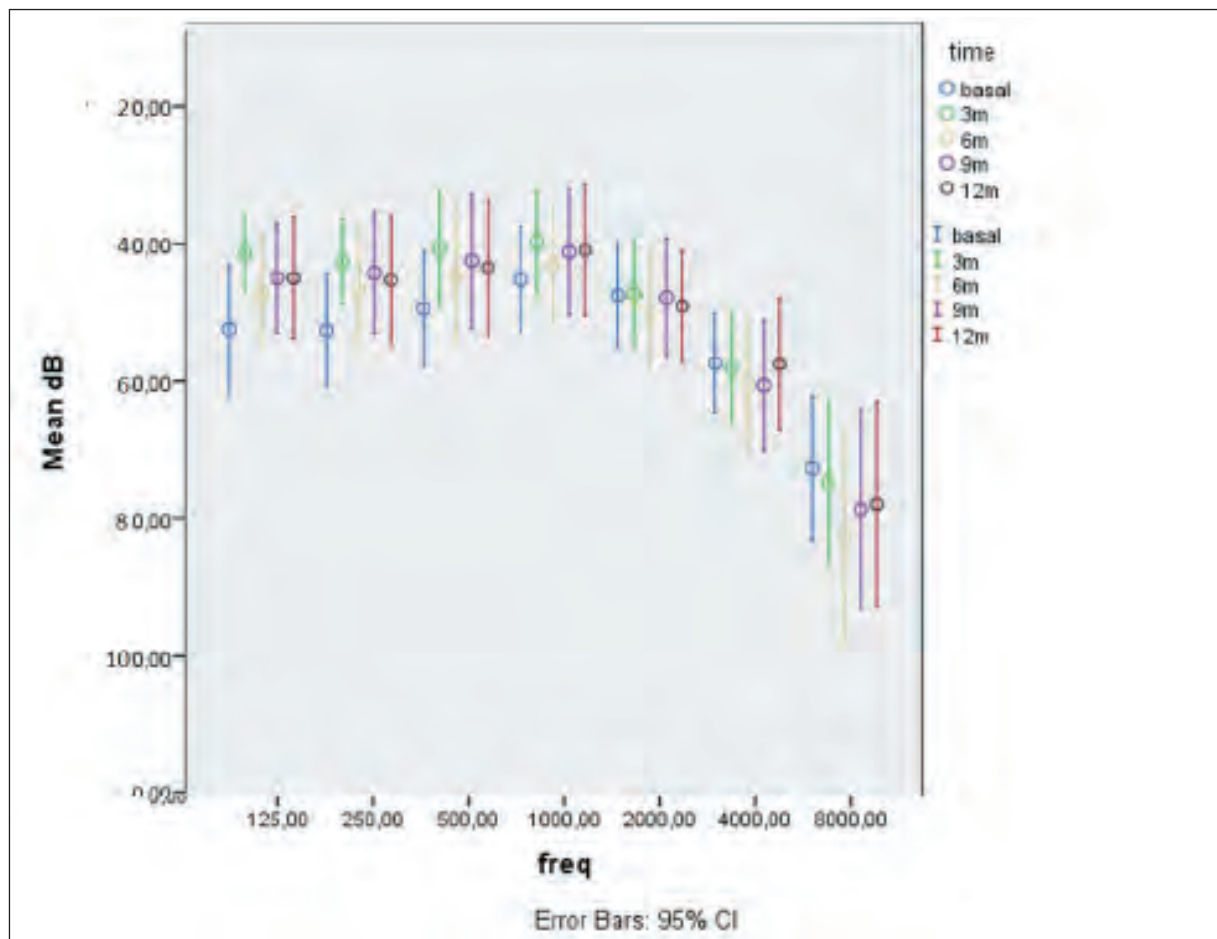
Variable	Observaciones	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
PTA BASAL 500-1000-3000-8000	20	12,50	81,25	47,03	19,57
PTA 12m 500-1000-3000-8000	20	8,12	88,12	45,47	18,88

Realizando el mismo estudio con la PTA BASAL y FINAL (tabla 23), contabilizando sólo 500-1000-3000 Hz se encuentran datos similares sin diferencia significativa ($p = 0,219$)

Tabla 23: Comparación entre PTA basal y PTA a los 12 meses de tratamiento con azatioprina (500-3000 Hz)

Variable	Observaciones	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
PTA BASAL 500-1000-3000	20	10,83	76,67	45,29	19,71
PTA 12m 500-1000-3000	20	7,50	77,50	38,07	16,71

Si ahora analizamos la PTA en cada una de las frecuencias y en cada uno de los periodos de corte (3, 6, 9 y 12 meses) podemos observar que la mejoría es mayor a los 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves.

**Figura 32: Evolución de la PTA en el primer año: análisis por frecuencia (Hz).**

Representación gráfica por frecuencias de las PTA medias en cada periodo de corte.

En la figura 32, se muestra la PTA media en decibelios (eje de ordenadas): basal (basal), a los 3 meses (3m), a los 6 meses (6m), a los 9 meses (9m) y a los 12 meses (12m) con sus desviaciones estándar correspondientes, en 125-250-500-1000-2000-4000-8000 Hz (eje de abscisas). Se puede comprobar que la mejoría es mayor en los primeros 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves.

A continuación, representamos gráficamente (figura 33) qué ocurre en cada una de las frecuencias en el punto de corte basal y a los 12 meses:

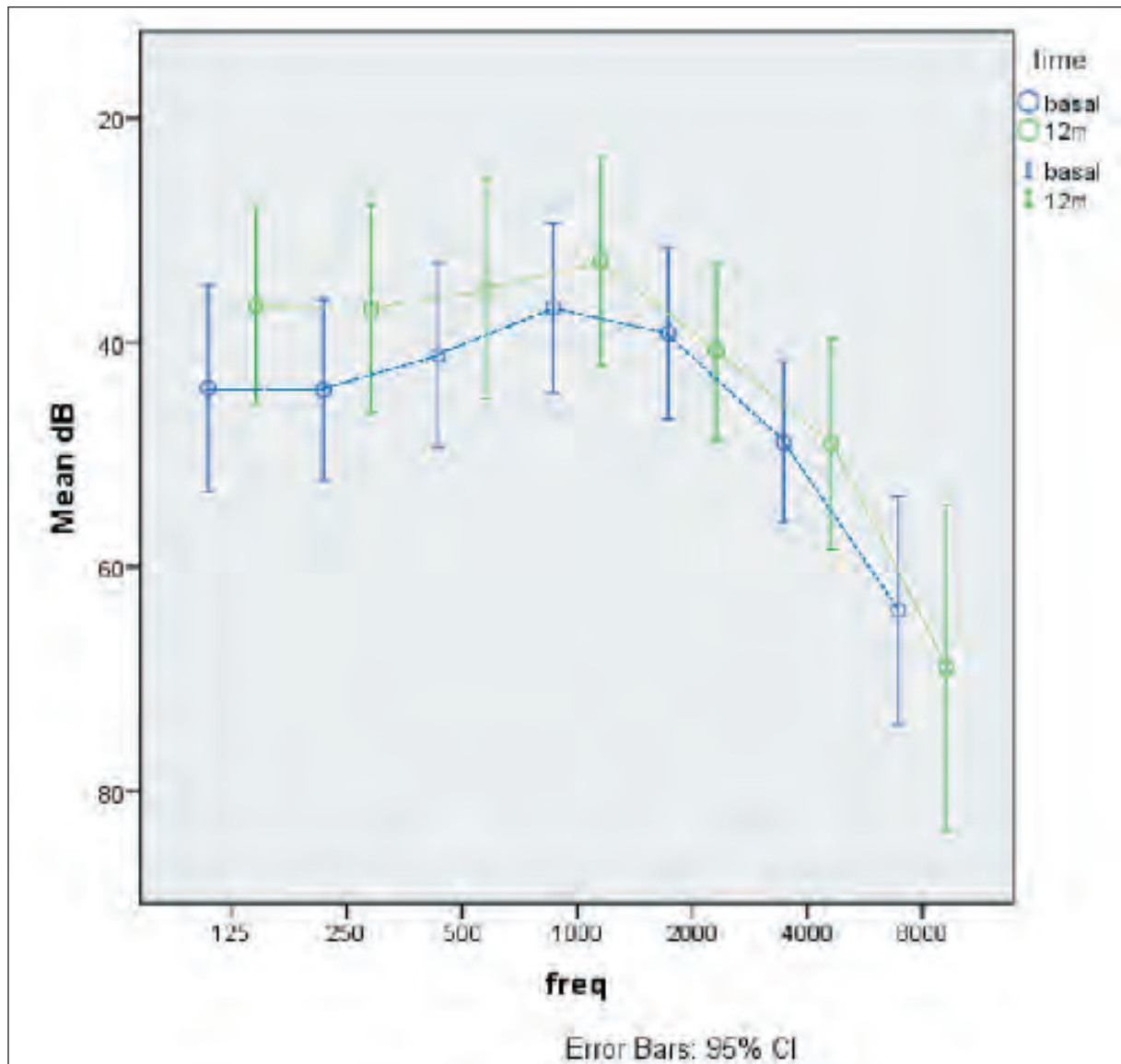


Figura 33: Error Bars de audiometría basal (azul) y final (verde) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 12 meses.

Se observa una mejoría significativa en frecuencias graves y un empeoramiento no significativo en frecuencias agudas.

A continuación, representamos gráficamente qué ocurre en cada una de las frecuencias en el punto de corte basal y a los 3 meses:

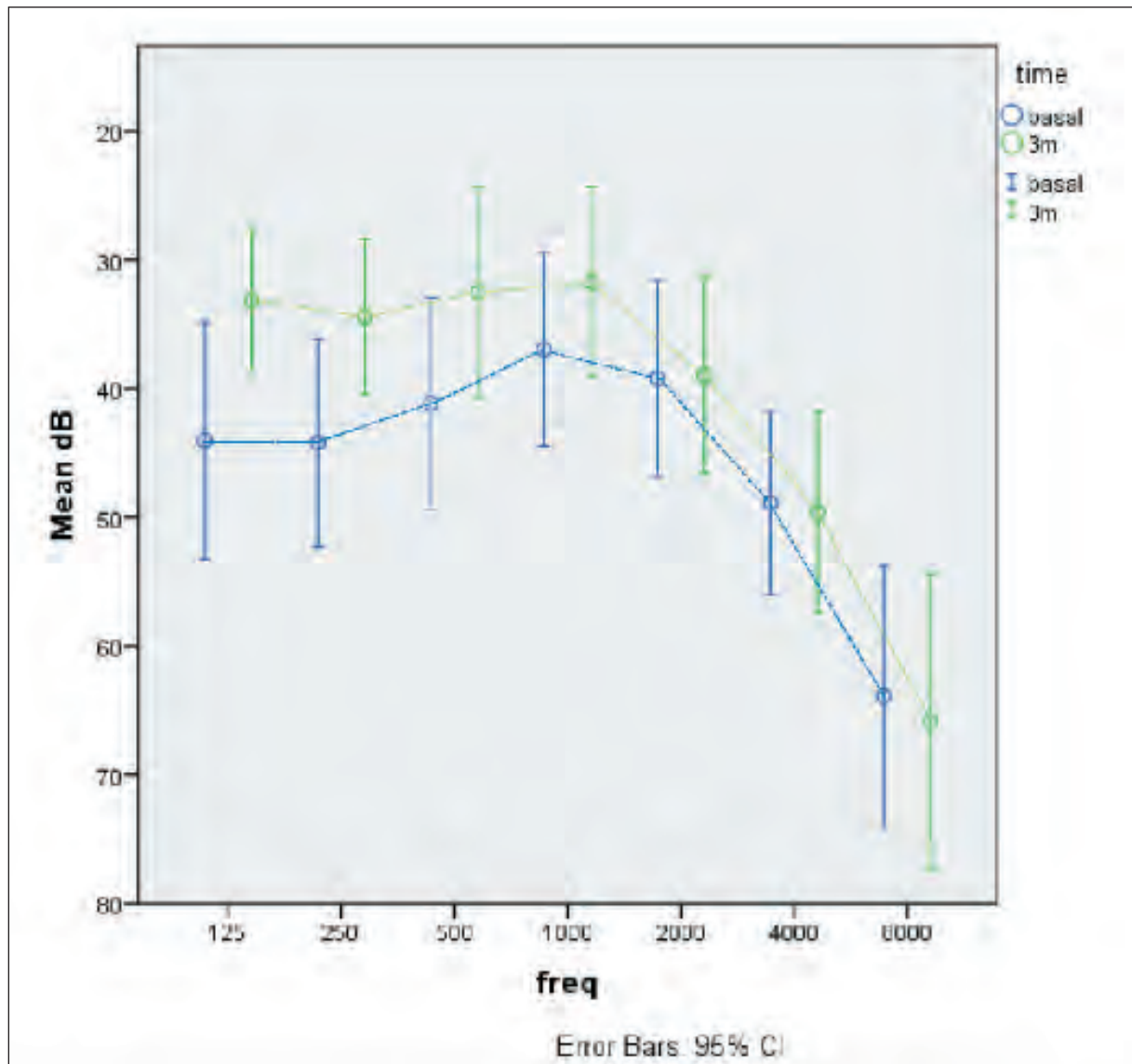


Figura 34: Error Bars de audiometría basal (azul) y 3 meses (verde) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 3 meses.

La mejoría es más llamativa en los 3 primeros meses de tratamiento (figura 34).

Además, se realizó un estudio de datos apareados de 24 pacientes, comparando la PTA basal y a los 3 meses en dos franjas de frecuencias. En este caso, disponíamos de más registros, ya que estaban incluidos aquellos pacientes que a los 3 meses aún no habían suspendido la medicación. Se calculó la media de cada uno de los pares (tabla 24)

Tabla 24: PTA media comparando grupos de frecuencias (Hz)

		MEDIA	DS	ERROR ESTÁNDAR MEDIO
PAR 1	PTA BASAL 500-1000-3000-8000 Hz	47,39	18,11	3,70
	PTA 3m_500-10000-3000-8000 HZ	43,57	15,62	3,19
PAR 2	PTA BASAL 125-250-500-1000 Hz	40,26	16,71	4,01
	PTA 3m_125-250-500-1000 HZ	32,92	14,82	3,02

Tabla 25: Comparación entre las diferencias encontradas entre las PTAs (dB) por grupo de frecuencias (Hz)

		M	DS	ERROR ESTÁNDAR	IC 95% INF.	IC 95% SUP.	t	df	sig. (2-tailed)
PAR 1	PTA BASAL 500-1000-3000-8000 Hz - PTA_3m_500-10000-3000-8000 Hz	3,83	12,24	2,50	-1,34	9,00	1,53	23	0.139
PAR 2	PTA BASAL 125-250-500-1000 Hz - PTA_3m_125-250-500-1000 HZ	7,34	16,71	3,41	0,29	14,40	2,15	23	0.042
<i>M: media, DS: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, INF: inferior, SUP: superior.</i>									

Aplicando t de Student para datos apareados (tabla 25) se obtiene una diferencia significativa entre el descenso de la PTA 125-1000 Hz basal y a los 3 meses ($p=0,042$), mientras que para la PTA 500-8000 Hz basal y a los 3 meses, no se obtienen diferencias significativas ($p=0.139$).

¿QUÉ HA OCURRIDO CON LOS PACIENTES QUE AÚN SIGUEN EN TRATAMIENTO, UNA VEZ PASADO EL CORTE DE LOS 12 MESES?

A fecha de fin de recogida de datos, se dispone de la PTA de 11 oídos que siguen en tratamiento, con un tiempo de evolución variable (TIEMPO TTO AZA) que se muestra en la tabla 26:

Tabla 26: Comparación entre la PTA basal y la PTA de la última visita.

OIDOS	PTA BASAL 500-1000-3000-8000	PTA ULTIMA 500-1000-3000-8000	TIEMPO TTO AZA (MESES)
H01-001OD	37,5	35,62	45,87
H01-001OI	63,12	50	45,87
H01-009OD	13,12	30,62	30,03
H01-011OD	81,25	28,75	22,33
H01-015OD	33,12	32,5	14,93
H01-015OI	47,5	41,87	14,93
H01-018OD	53,75	31,25	13,83
H01-018OI	35,62	58,75	13,83
H01-019OD	33,75	58,75	12,13
H01-019OI	44,37	56,25	12,13
H01-020OI	32,5	55	12,00

El TIEMPO TTO AZA se calculó restando la fecha de inicio de azatioprina de la fecha de cierre de inclusión de datos (todos ellos más allá de los 12 meses).

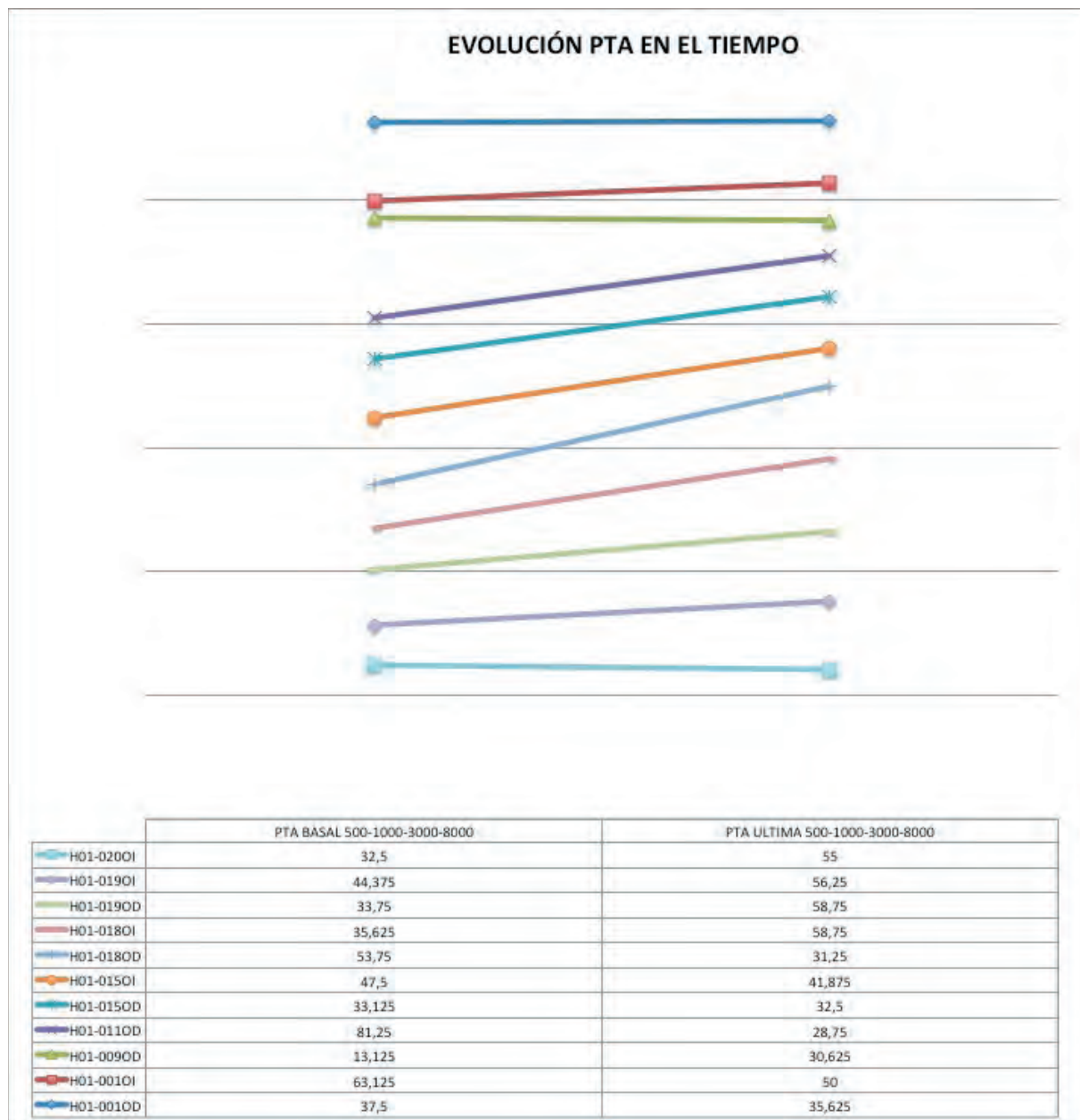


Figura 35: Evolución de la PTA basal versus PTA de la última visita.

Representación gráfica de la PTA basal y de la última audiometría realizada de los pacientes que suspendieron.

En la figura 35, se representa gráficamente la estabilización de la audición en el tiempo de los pacientes que siguen en tratamiento con azatioprina.

¿QUÉ HA OCURRIDO CON LOS PACIENTES QUE SUSPENDIERON LA MEDICACIÓN?

Se comparó también la PTA BASAL 500-1000-3000-8000 Hz de los pacientes que suspendieron la medicación con la PTA 500-1000-3000-8000 Hz a los 3 meses de la suspensión de la azatioprina (tabla 27). Se perdió un paciente por falta de seguimiento.

Tabla 27: PTA BASAL y a los 3 meses de suspender el tratamiento (3M SIN).

OIDOS	PTA BASAL 500-1000-3000-8000	PTA 3M SIN 500-1000-3000-8000
H01-002OI	36,25	26,88
H01-004OD	44,38	62,50
H01-005OD	72,50	68,13
H01-005OI	35,63	46,88
H01-006OD	57,50	60,63
H01-006OI	55,63	55,00
H01-007OD	45,63	61,88
H01-008OI	39,38	13,13
H01-012OD	38,75	41,25
H01-012OI	29,38	30,00
H01-013OD	55,00	52,50
H01-013OI	43,75	36,25
H01-014OI	23,13	28,13
H01-016OI	58,75	58,13
H01-017OD	31,25	16,88
H01-017OI	91,25	72,50

En la figura 36 se muestra gráficamente la evolución de la PTA en el tiempo comparando la PTA BASAL con la PTA a los 3 meses de suspender la azatioprina.

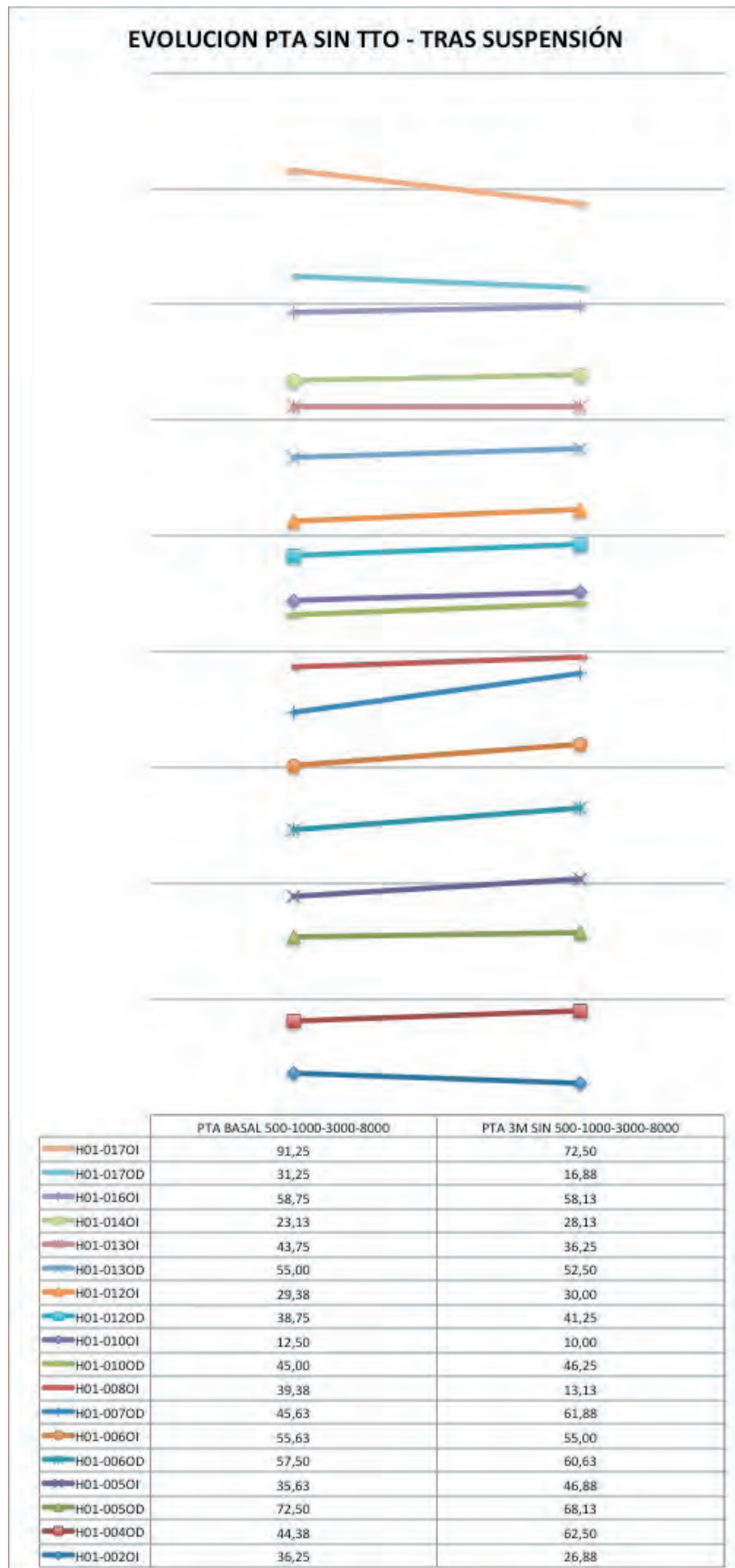


Figura 36: Evolución de la PTA en pacientes sin tratamiento.

Representación gráfica de la PTA basal y a los 3 meses de suspender el tratamiento.

Se han considerado sólo los pacientes que han suspendido el tratamiento, registrando la PTA de cada oído 3 meses después de la suspensión. Incluye el oído de un paciente (HT-010) que se suspendió por criterio médico dada la estabilización de la audición durante los 12 meses de seguimiento.

La figura 37 muestra la evolución audiométrica de cada oído 3 meses antes y hasta 12 meses después de iniciar el tratamiento con azatioprina.

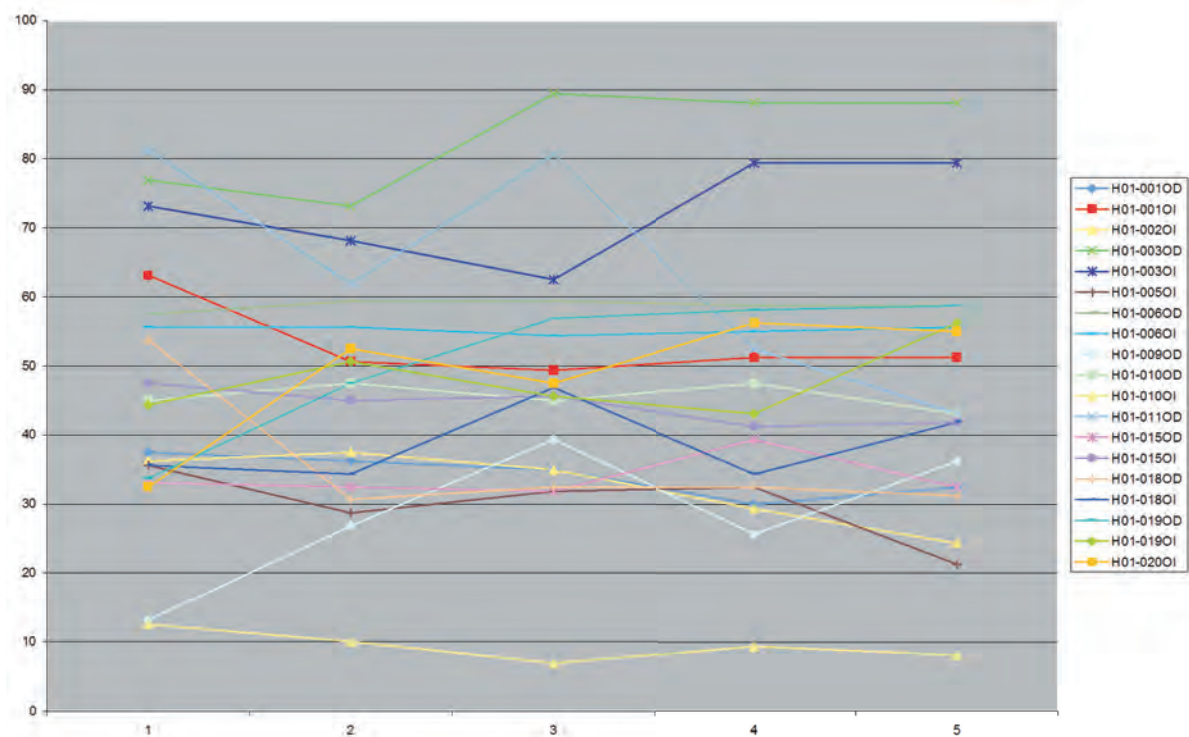


Figura 37: Evolución de la PTA de cada oído 3 meses antes de audiometría basal hasta los 12 meses (seguimiento cada 3 meses).

1: PTA 3 meses antes de PTA basal. 2: PTA basal. 3: PTA a los 6 meses. 4: PTA a los 9 meses. 5: PTA a los 12 meses.

En este punto del estudio hemos demostrado que la PTA 500-8000 Hz a los 12 meses de tratamiento con azatioprina (45,47 dB) es menor que la PTA basal 500-8000 Hz (47,03 dB), aunque la mejoría no es estadísticamente significativa y que el umbral de audición se mantiene a los 12 meses de tratamiento con azatioprina.

También hemos comprobado que la mejoría de la PTA 500-8000 Hz en los pacientes tratados con azatioprina es mayor en los primeros 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves y que esta mejoría es estadísticamente significativa.

6. MÉTODOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides

Para poder demostrar que el tratamiento con azatioprina mantenía el umbral de audición debíamos realizar un estudio prospectivo con un grupo de pacientes no tratados con inmunosupresores. Éticamente no parecía correcto esperar un deterioro del umbral de audición en el primer año de seguimiento, por lo que se decidió comparar con una cohorte de pacientes estudiados de forma retrospectiva manejados con el tratamiento estándar en ese momento, que consistía en tratar las recaídas con corticoides intravenosos, orales o intratimpánicos.

Para ello, se llevo a cabo un segundo estudio, revisando las historias clínicas de pacientes con hipoacusia neurosensorial inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides de dos Hospitales de la Comunidad de Madrid.

Diseño del estudio: Estudio descriptivo retrospectivo de la evolución audiométrica de una cohorte de pacientes diagnosticados de hipoacusia inmunomediada y tratados exclusivamente con corticoides.

Selección de pacientes y variables

Se seleccionaron pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y del Hospital Universitario de Torrejón desde 1995 hasta 2014.

Se incluyeron los pacientes con hipoacusia neurosensorial fluctuante, progresiva o más de 3 episodios de sordera súbita de repetición con respuesta a corticoides, diagnosticados clínicamente de hipoacusia inmunomediada en base a esa respuesta y tras descartar patología retrococlear mediante prueba de imagen.

Se excluyeron los pacientes con ausencia de controles audiométricos y aquellos que recibieron tratamiento inmunosupresor en algún momento de la evolución.

Se revisó la historia clínica de cada paciente recogiendo datos demográficos y clínicos (edad, sexo, tipo de hipoacusia, enfermedad sistémica asociada, tratamientos recibidos) y datos audiométricos (fecha de la primera audiometría, la fecha de la primera recaída y la fecha de la última audiometría realizada)

Se consideró recaída la pérdida de audición de 10 decibelios (dB) en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia constada por audiometría. El análisis se hizo por paciente, independiente de que la recaída fuera unilateral o bilateral.

Estudio estadístico:

Todos los datos fueron analizados estadísticamente con los programas SPSS y XLSTAT 2014, centrándonos en un análisis de supervivencia (método de Kaplan Meier) para el estudio de la aparición de la primera recaída en relación con el tiempo. Para controlar las potenciales variables de confusión en el efecto recaída se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales (Cox). Las variables incluidas en el mismo fueron: tipo de hipoacusia (progresiva, súbita o fluctuante), sexo, edad y enfermedad sistémica (sí/no).

Se calculó la tasa relativa de incidencia de recaída teniendo en cuenta el día de la recidiva, calculado como la diferencia en días entre la fecha de inicio y la fecha de recaída, el número recaídas en ese día de la recidiva y el producto entre ambos valores.

7. RESULTADOS ESTUDIO 2: Supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides

Se incluyeron 31 pacientes en el análisis. Las características demográficas de los pacientes están resumidas en la tabla 28. La media edad fue de 48,52 años (14,67 DS) y un 61,3 % fueron mujeres.

Tabla 28: Características demográficas de los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides.

	Nº	Porcentaje
Sexo		
Hombre	12	38,7
Mujer	19	61,3
Tipo de hipoacusia		
Fluctuante	15	48,4
Súbita	12	38,7
Progresiva	4	12,9
Enfermedad sistémica asociada		
No	26	83,9
Sí	5	16,1

En cuanto al tipo de hipoacusia, un 48,4% fueron hipoacusias fluctuantes y un 38,7% sorderas súbitas de repetición. En la muestra estudiada sólo 5 pacientes (16,1%) presentaron enfermedad autoinmune sistémica asociada: un caso de granulomatosis con poliangéitis, otro de enfermedad tiroidea autoinmune, otro de enfermedad inflamatoria intestinal y un síndrome de Susac.

Existe una correlación positiva moderada entre la variable sexo y la variable afectación sistémica ($R = 0.356$): concretamente entre, mujeres y enfermedad sistémica.

De los 31 pacientes, un 87,10% recayeron en el primer año (27 pacientes).

La tasa relativa de incidencia de recaída por año (número de recaídas/sumatorio de días que contribuye cada recaída x 365) fue de 2,01 recaídas/año, IC 95% (1,32 a 2,92).

El tiempo medio de supervivencia del evento (recaída audiométrica), tiempo en el que el 50% de los pacientes han recaído, fue de 5,25 meses; DS 0,76 (figura 38, tabla 29).

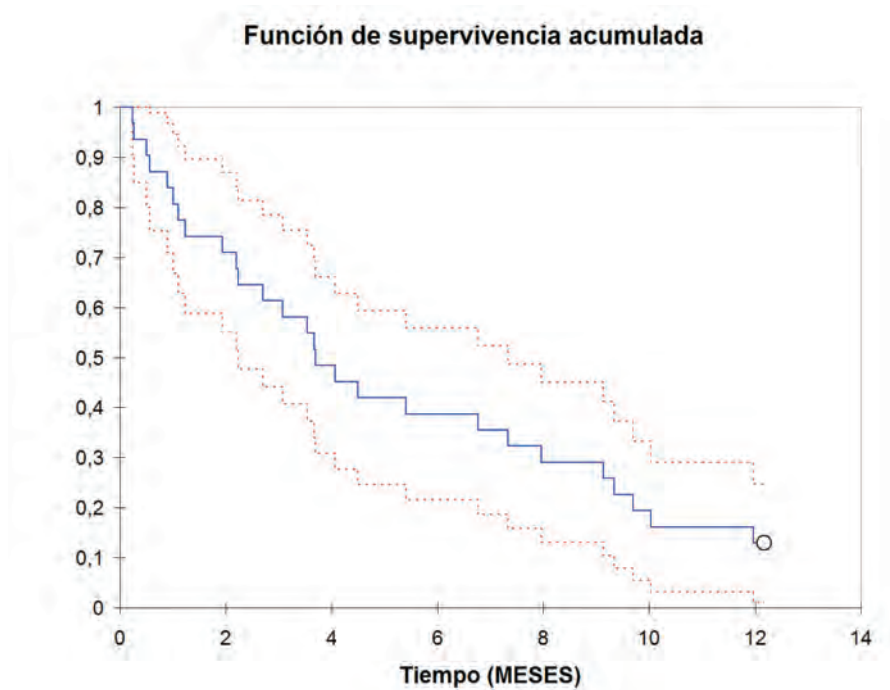


Figura 38: Curva de supervivencia de Kaplan Meier para el evento recaída.

Representación de la supervivencia del evento (recaída) a lo largo del tiempo (meses) en pacientes tratados exclusivamente con corticoides.

Tabla 29: Tiempo de supervivencia medio (meses) antes de la recaída objetivada en el primer año en pacientes tratados exclusivamente con corticoides.

Tiempo de supervivencia medio (primer año)	Desviación típica	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
5,25	0,76	3,77	6,73

En el análisis multivariante (tabla 30), la única variable que alcanzó significación estadística fue la edad, con una hazard ratio de 1,032 (IC 1,001-1,063). Ni el sexo, ni el tipo de hipoacusia ni la afectación sistémica influyeron en la aparición de la recaída.

Tabla 30: Modelo Cox de riesgos proporcionales.

Variable	Valor	Error estándar	Chi ² de Wald	Pr > Chi ²	Razón de riesgo (HR)	Razón de riesgo Límite inf. (95%)	Razón de riesgo Límite sup. (95%)
SEXO	0,404	0,445	0,823	0,364	0,668	0,279	1,598
EDAD	0,031	0,015	4,086	0,043	1,032	1,001	1,063
TIPO DE HIPOACUSIA	0,169	0,220	0,592	0,442	1,185	0,769	1,824
ENF. SISTEMICA	1,362	0,772	3,113	0,078	0,256	0,056	1,163

A continuación, se realizó el mismo estudio con el grupo de pacientes tratados con azatioprina.

8. MÉTODOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia libre de recaída en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina

Material y Métodos:

Se incluyeron 51 pacientes en el análisis. 20 pacientes del estudio 1 tratados con azatioprina y 31 pacientes del estudio 2 tratados exclusivamente con corticoides.

Para el grupo de pacientes tratados con azatioprina, se calculó también la tasa relativa de incidencia de recaída teniendo en cuenta el día de la recidiva, calculado como la diferencia en días entre la fecha de inicio y la fecha de recaída, el número recaídas en ese día de la recidiva y el producto entre ambos valores.

Se analizó la aparición de la primera recaída en relación con el tiempo (en meses) mediante un análisis de supervivencia (método de Kaplan Meier) en cada uno de los grupos y se comparó.

Para controlar las potenciales variables de confusión en el efecto recaída se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales (Cox). Las variables incluidas en el mismo fueron tipo de hipoacusia (progresiva, súbita o fluctuante), sexo, edad y enfermedad sistémica (sí/no).

9. RESULTADOS ESTUDIO 3: Comparación de la supervivencia de pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con corticoides exclusivamente versus azatioprina

Para el grupo de corticoides, estos fueron los resultados obtenidos en el estudio previo:

- La tasa relativa de incidencia de recaída por año (número de recaídas/sumatorio de días que contribuye cada recaída x 365) fue de 2,01 recaídas/año, IC 95% (1,32 a 2,92)
- El tiempo medio de supervivencia del evento (recaída audiométrica), tiempo en el que el 50% de los pacientes han recaído, fue de 5,25 meses; DS 0,76.

Para el grupo de azatioprina, la tasa relativa de incidencia de recaída por año (número de recaídas/sumatorio de días que contribuye cada recaída x 365) fue de 0,52 recaídas/año con un IC 95% (0,19 a 1,14)

El tiempo medio de supervivencia del evento (recaída audiométrica), tiempo en el que el 50% de los pacientes han recaído, fue de 9,70 meses; DS 1,03 (tabla 31).

Tabla 31: Tiempo de supervivencia medio antes de la recaída en el Grupo de Azatioprina.

Tiempo de supervivencia medio	Desviación típica (DS)	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
9,70	1,03	7,672	11,713

La Tabla 32 muestra los intervalos de confianza de las tasas de recaída de ambos grupos que no muestran solapamiento (figura 39).

Tabla 32: Comparación por intervalos de confianza para el grupo tratado con corticoide y con azatioprina.

IC95%	máximo	mínimo	Tasa de recaída
corticoide	2,92	1,32	2,01 recaídas/año
azatioprina	1,14	0,19	0,52 recaídas/año

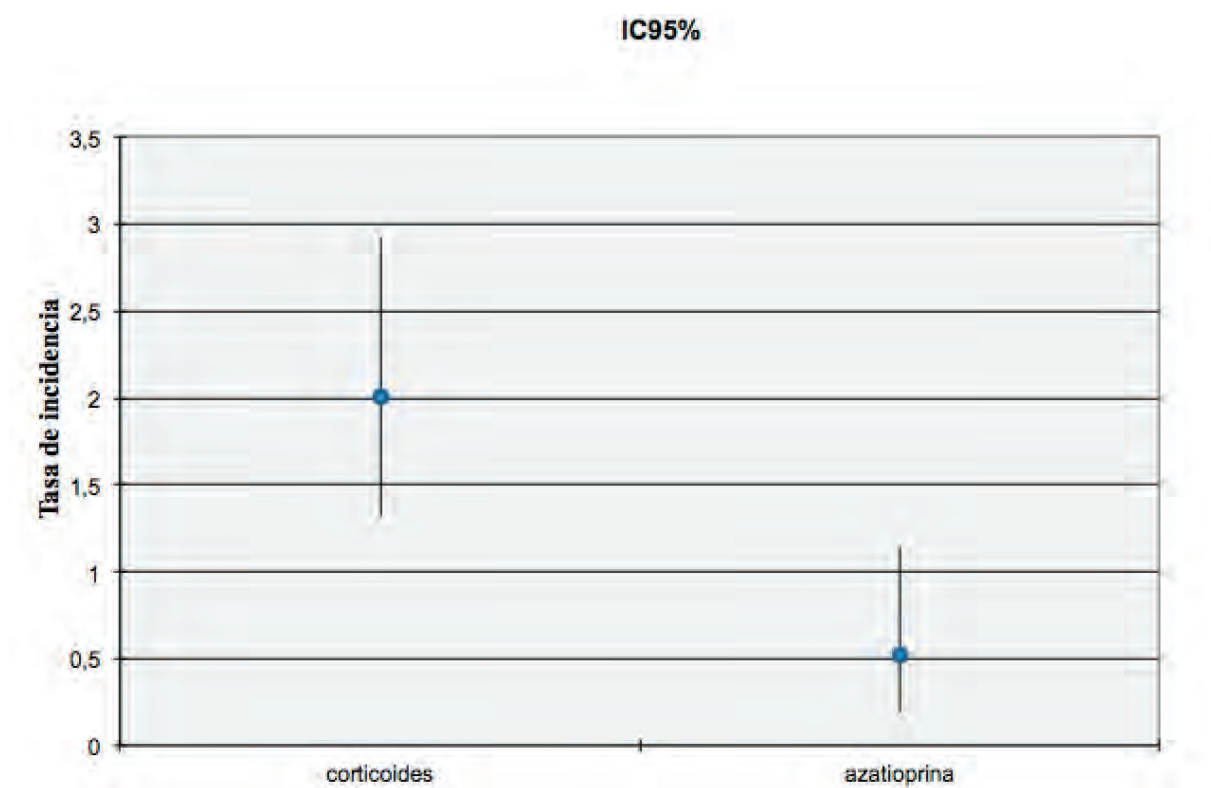


Figura 39: Comparación de la tasa de recaída entre el grupo tratado con corticoides y el grupo tratado con azatioprina.

En el análisis multivariante (tabla 33), ninguna variable alcanza significación estadística, ni la edad, ni el sexo, ni el tipo de hipoacusia ni la afectación sistémica influyen aparición de la recaída.

Tabla 33: Grupo azatioprina: Modelo de Cox.

Modelo de Cox								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Inf.	Sup.
EDAD	,018	,035	,251	1	,616	1,018	,950	1,090
SEXO	1,282	1,054	1,478	1	,224	3,604	,456	28,465
ENFERMEDAD SISTEMICA AUSENTE	2,307	1,341	2,958	1	,085	10,039	,725	139,093

Según el modelo de regresión logística (tabla 34), tampoco se alcanza significación estadística para ninguna de las variables estudiadas.

Tabla 34: Grupo azatioprina: Modelo de regresión logística.

Modelo de regresión logística.									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% IC EXP(B)	
								Inf.	Sup.
Step 1 ^a	ENFERMEDAD SISTEMICA AUSENTE (1)	1,070	1,465	,534	1	,465	2,916	,165	51,478
	EDAD	,022	,045	,231	1	,631	1,022	,936	1,116
	SEXO (1)	,463	1,152	,162	1	,688	1,589	,166	15,202
	Constant	-3,056	3,080	,984	1	,321	,047		

a. Variable(s) entered on step 1: SISTEMICA, EDAD, SEXO.

A continuación, se comparó la curva de supervivencia de los pacientes tratados con azatioprina versus los tratados exclusivamente con corticoides.

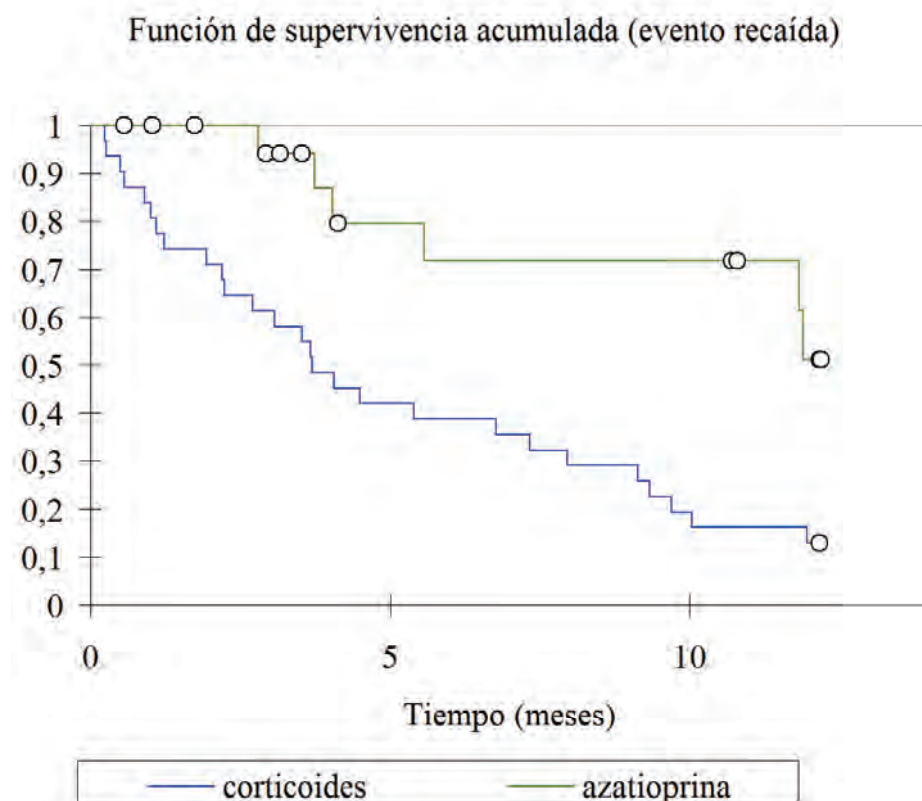


Figura 40: Comparación de las curvas de supervivencia del grupo tratado con corticoide (azul) y del grupo tratado con azatioprina (verde)

En la figura 40, se observa una diferencia clara entre ambas curvas de supervivencia.

Se compararon ambas curvas de supervivencia mediante la prueba de logrank, que calcula para cada tiempo, el número de recaídas que se esperan y las realmente observadas. La prueba de logrank mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambas (tabla 35) con una $p < 0,001$.

Tabla 35: Pruebas de igualdad de las funciones de supervivencia de ambos grupos.

Estadística	Valor observado	Valor crítico	p-valor	alfa
Log-rank	10,244	3,841	0,001	0,050
Wilcoxon	10,833	3,841	0,001	0,050
Tarone-Ware	10,941	3,841	0,001	0,050

En la tabla 36, se resumen los resultados del estudio realizado en el grupo de pacientes tratados con azatioprina de mantenimiento y los resultados del estudio realizado en el grupo histórico de pacientes tratados exclusivamente con corticoides.

Tabla 36: Datos demográficos y resultados del grupo tratado con azatioprina versus corticoides.

	ESTUDIO AZA	ESTUDIO CORTICOIDES
N	20	31
SEXO		
HOMBRE	10 (50%)	12 (38,7%)
MUJER	10 (50%)	19 (61,3%)
TIPO DE HIPOACUSIA		
FLUCTUANTE	8 (40%)	15 (48,4%)
PROGRESIVA	2 (10%)	4 (12,9%)
SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	10 (50%)	12 (38,7%)
AFECTACIÓN SISTÉMICA		
SI	5 (25%)	5 (16,1%)
NO	15 (75%)	26 (83,9%)
PACIENTES CON RECAÍDA/1 ^{er} AÑO	14 (70%)	27 (87,1%)
SUPERVIVENCIA MEDIA en meses; M (DS)	5,25 (0,75)	9,70 (1,03)
TASA DE RECAÍDA/AÑO	0,52	2,01

10. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO

Se realizó una búsqueda bibliográfica para acceder a la fuente de datos NLM PUBMED, base de datos PUBMED, utilizando como estrategia de búsqueda: «hearing loss, sensorineural»[MeSH Terms] and «immune system diseases»[MeSH Terms]. Se revisaron 805 abstracts publicados hasta el 3 de mayo de 2017, se seleccionaron 271 artículos y se adjuntaron como bibliografía los más relevantes (222), utilizando el software de Refworks para importar las referencias.

Se accedió a las publicaciones a través de la Biblioteca del Hospital de Torrejón, así como en otros centros concertados con ella y a través de Internet. Las citas bibliográficas se exponen por orden de aparición en el texto y de acuerdo a las Normas establecidas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) de 1993.

11. RESULTADOS BIBLIOGRAFÍA

En el siguiente gráfico se representa el número de artículos publicados sobre el tema a lo largo del tiempo, desde 1943 a 2017.

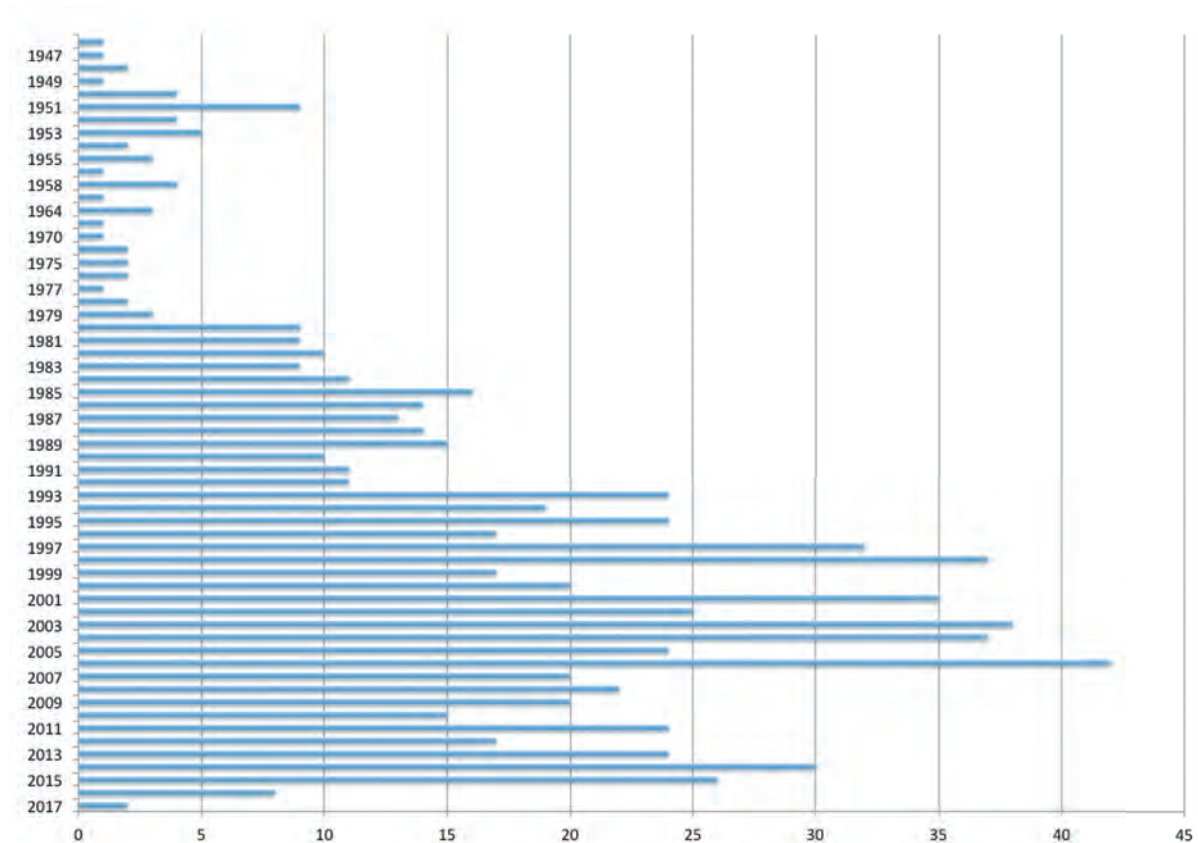


Figura 41: Número de artículos publicados sobre la búsqueda desde 1943 hasta 2017.

Representación gráfica de los artículos publicados por año. 2006 fue el año en el que se publicaron el mayor número de artículos (42).

12. DISCUSIÓN

12.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Las mayores dificultades encontradas durante la realización del estudio para probar la hipótesis y obtener resultados comparables surgen, por un lado, por la baja incidencia de la hipoacusia inmunomediada y la dificultad de su diagnóstico.

En el estudio piloto realizado en 2008 por el autor en el Hospital Universitario Infanta Sofía de Madrid, se precisaron 3 años (de mayo de 2008 a mayo de 2011) para reclutar 11 pacientes.

En el estudio de pacientes tratados con corticoides exclusivamente se agruparon pacientes de dos hospitales (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y Hospital Universitario de Torrejón) revisando historias clínicas desde 1994 a 2015. Excluyendo los pacientes que había sido tratados con inmunosupresores pudimos disponer de datos de 31 pacientes (anexo 1).

En el estudio de azatioprina del Hospital Universitario de Torrejón se incluyeron 20 pacientes en otros 3 años de estudio (de junio de 2013 hasta junio 2016) y se recogieron datos hasta el abril de 2017 para tener seguimiento de todos los pacientes un mínimo de 12 meses (anexo 2).

Esta tasa de reclutamiento ha dificultado en gran medida la obtención de una muestra mayor.

El tratamiento de la hipoacusia inmunomediada con inmunosupresores no está difundido entre la comunidad médica lo que dificulta también el cumplimiento del tratamiento cuando el paciente consulta a su médico de familia o acude a la urgencia por una recaída. El apoyo del reumatólogo ha sido crucial a la hora de dimensionar los efectos secundarios y realizar los controles analíticos durante todo el seguimiento.

12.1.1. ESTUDIO 1: AZATIOPRINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA

Para limitar la inclusión de pacientes con hipoacusia progresiva bilateral idiopática se utilizaron criterios de inclusión y exclusión basados en el trabajo de Harris, 2003.

Se ha definido el tipo de hipoacusia y el tiempo de evolución de la misma. En el caso de la sordera súbita, y para intentar evitar el factor de confusión «resolución espontánea», se han considerado más de 3 episodios de sordera súbita.

La estandarización del tratamiento ha permitido asegurar que la falta de respuesta no sea debida a que el paciente haya sido tratado con una baja dosis o durante un periodo de tiempo corto.

En nuestro trabajo, como en el de otros autores (77,81), se han utilizado dosis altas de corticoides en pauta larga. Todos los pacientes fueron tratados con dosis de prednisona de 1 mg/Kg/día durante 15 días para considerarlos respondedores o no respondedores.

La parametrización de la respuesta audiométrica se realizó siguiendo las recomendaciones de Niparko en 2005 para hacer comparables los estudios. Se ha utilizado la PTA basal para valorar la respuesta porque es el factor que mejor predice el cambio post-tratamiento (207).

No se han realizado pruebas de discriminación verbal antes y después del tratamiento, por lo que no se ha podido demostrar un incremento de la SDS (speech discrimination score) en los pacientes tratados con inmunosupresores como sugieren otros autores (208)

La dosis de azatioprina se calculó por peso para evitar el número de no respuesta debido a un infratratamiento de los pacientes y se ajustó en función de los niveles de tiopurina metiltransferasa para reducir al mínimo los efectos secundarios.

En el grupo de azatioprina se utilizó el mismo equipo audiométrico con personal entrenado.

Se utilizó la RM para descartar patología retrococlear, aunque no se pudo disponer de estudios en fase aguda para detectar hiperseñal en una o ambas cócleas. No se dispone de audiómetros de alta frecuencia para la detección de enfermedad subclínica, para comparar los resultados con los estudios de Lasso (188) en pacientes con lupus eritematoso sistémico y de Ziavra (154) en la enfermedad de Sjögren.

12.1.2. ESTUDIO 2: CORTICOIDES

En el grupo de corticoides, se utilizaron los equipos audiométricos de cada centro hospitalario.

Las dosis de prednisona y el tiempo de tratamiento no están especificados en los registros ni estandarizados en dosis ni duración, lo que puede influir en los resultados.

Otro factor que puede influir en los resultados es el seguimiento realizado, ya que es posible que sólo consulten los pacientes que recaen y que aquellos con pérdidas súbitas de audición autolimitadas no lo hagan, lo que subestimaría el número de recaídas.

En este estudio se ha utilizado la tasa relativa de incidencia de recaídas (n° recaídas/ n° días en riesgo de recaída) porque ofrece un dato más válido que el riesgo a la hora de evaluar la velocidad de aparición del evento estudiado. Se valora, por tanto, el momento en el que se produce la recaída: si todas las recidivas se hubieran producido en el día 365 del año, la tasa sería menor y si todas se hubieran producido el día 1 del año, la tasa sería mayor. Por eso, da una idea de la velocidad de aparición del evento. La tasa relativa de recaída puede estar influenciada por el tamaño de la muestra.

12.1.3. ESTUDIO 3: AZATIOPRINA VERSUS CORTICOIDES

Se han comparado los resultados de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes tratados con azatioprina con un grupo histórico de pacientes tratados con prednisona.

Se han utilizado los mismos criterios para considerar recaída durante la evolución de los pacientes. Sólo se han considerado las recaídas en el primer año, para hacer comparables los resultados de ambos estudios.

Se ha utilizado un análisis de supervivencia según el método de Kaplan Meier debido a la duración variable de seguimiento, ya que los pacientes se incorporaron al estudio en momentos diferentes (la fecha de entrada no coincide con fecha de inicio del estudio), y a las observaciones incompletas, es decir, en la fecha de cierre del estudio aún había pacientes que no habían recaído (sujetos retirados «vivos»).

Se ha calculado la función de riesgo como la probabilidad por unidad de tiempo que tiene un paciente de recaer en un instante determinado si no había recaído en el instante anterior.

Para comparar las curvas de supervivencias se ha utilizado la prueba de logrank, que compara las recaídas observadas en cada grupo con el número de recaídas esperadas en el caso de que las recaídas fueran iguales en los dos grupos (hipótesis nula).

El modelo de regresión de Cox permite analizar el efecto de las variables estudiadas en la probabilidad de recaer.

12.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El deterioro progresivo del umbral de audición en los pacientes con hipoacusia inmunomediada, que lleva incluso a la pérdida auditiva profunda, es clínicamente evidente, pero no ha sido suficientemente parametrizado.

El análisis de los datos audiométricos en el grupo de pacientes tratados con azatioprina de mantenimiento nos ha permitido analizar si dicho tratamiento mantenía la respuesta conseguida con corticoides orales y retrasaba dicho deterioro.

El primer estudio de hipoacusia inmunomediada en el que se utilizó la azatioprina es de 1993 (209). Se trataron 12 pacientes con prednisona 30 mg/ día 4 semanas y azatiopri-

La tasa de suspensión de tratamiento con azatioprina ha sido alta, quizá debida a la información que reciben los pacientes por utilizar el fármaco en un uso fuera de ficha técnica y la falta de mejoría inmediata que contrasta con la inmediatez en la respuesta obtenida con los corticoides.

A modo ilustrativo, se representa en la figura 42 la evolución audiométrica de uno de los pacientes que suspendió el tratamiento con azatioprina de forma voluntaria y precoz. Se observa un deterioro rápidamente progresivo de umbral de audición en el oído único.

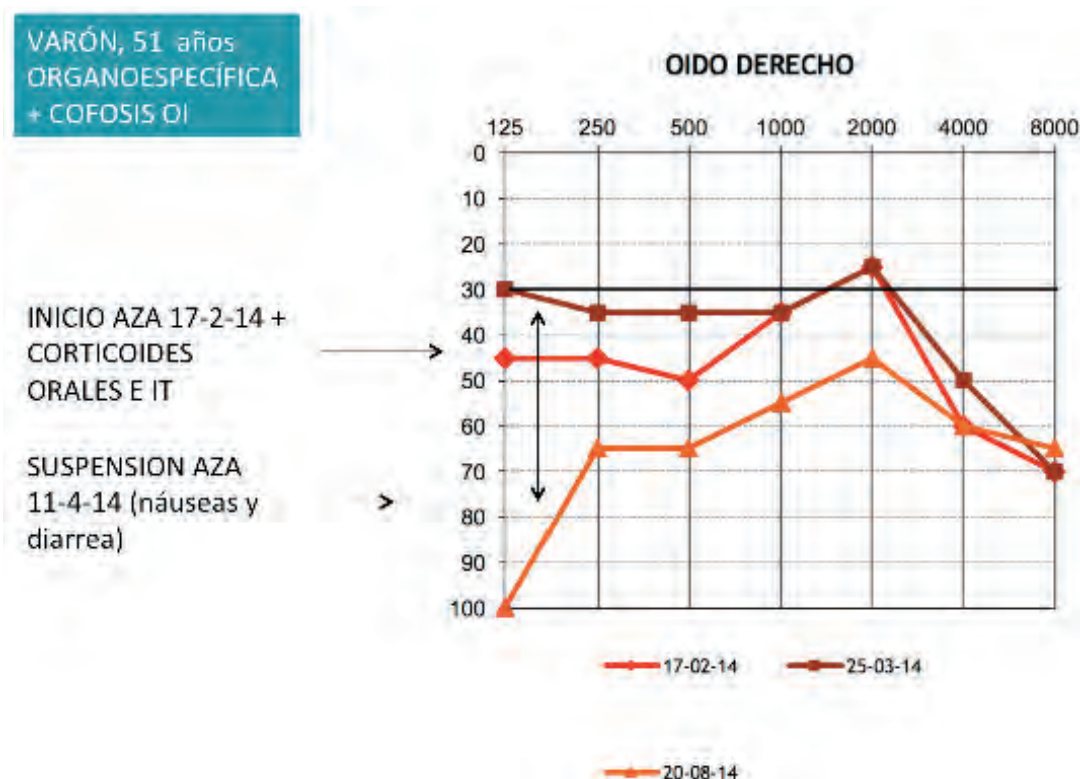


Figura 42: Evolución auditiva tras suspensión precoz del tratamiento con azatioprina.

Serie superpuesta de audiogramas de un varón de 51 años, con cofosis de OI, que suspendió precozmente en tratamiento con azatioprina. Acudió por pérdida rápidamente progresiva de OD, rescatada con corticoides orales e intratímpanicos simultáneamente.

Los motivos de suspensión, sin embargo, son menores, generalmente asociados a malestar gástrico. Es posible que la tasa de suspensión en hipoacusia sea mayor que la objetivada en uveítis o en enfermedad articular, donde el paciente puede constatar por sí mismo (mejoría de la visión, movilización de articulaciones) un avance con el tratamiento que le refuerce positivamente para continuar con él. Un mantenimiento de la audición puede no ser suficiente para el paciente subjetivamente como para justificar un tratamiento inmunosupresor, con los posibles efectos secundarios que se describen y, sobre todo, el hecho de que su uso esté fuera de ficha técnica. En la mayoría de los Servicios de Reumatología de los Hospitales de la Comunidad de Madrid, se utilizan de forma habitual y en situaciones similares, sin precisar el consentimiento informado del paciente y la cumplimentación de un formulario de uso fuera de las especificaciones en ficha técnica, reservando este procedimiento para las indicaciones de tratamientos biológicos. Una información más detallada de

los síntomas iniciales puede disminuir el número de suspensiones por este motivo. No hubo ningún caso de suspensión por leucopenia ni de aplasia medular.

Los resultados en cuanto a efectos adversos menores muestran la seguridad de la azatioprina como fármaco inmunosupresor.

La dosis de azatioprina podría influir en los resultados, ya que el umbral de audición podría ser mayor en aquellos enfermos infratratados. La dosis habitual de azatioprina en nuestro estudio fue de 100 mg (media 101,25; rango de 50 a 175 mg). Para evitar esta posible influencia, el cálculo de la dosis de azatioprina se estimó inicialmente en base al peso y, posteriormente, se ajustó en función de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). La determinación analítica de los niveles de TPMT no se hace de rutina en todos los pacientes con enfermedades sistémicas que reciben azatioprina. En la práctica clínica habitual se suele monitorizar el volumen corpuscular medio y vigilar el grado de leucopenia que se alcanza.

En el momento actual, se está haciendo un seguimiento de los pacientes con más de 12 meses de tratamiento con azatioprina, para correlacionar el nivel de la PTA, con los niveles de TPMT y con la dosis de azatioprina recibida para determinar si la respuesta es dosis dependiente.

12.2.1. HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA Y ENFERMEDAD SISTÉMICA

El hecho de que el diagnóstico de la enfermedad inmunomediada del oído sea clínico puede considerarse un hándicap. Sin embargo, enfermedades sistémicas como la policondritis recidivante no tienen marcadores serológicos y su diagnóstico se hace en base a la presencia de criterios mayores y menores. En la práctica clínica, la respuesta audiométrica al tratamiento con corticoides es diagnóstica y el aumento del umbral de audición medio, a medida que se reduce la dosis de corticoide oral, apoya la sospecha clínica.

La mayoría de las publicaciones revisadas que hacen alusión a enfermedad sistémica se refieren a casos clínicos aislados de pacientes o revisiones retrospectivas con menos de 50 casos.

Concretamente, la azatioprina se ha utilizado en la hipoacusia neurosensorial presente en algunas enfermedades autoinmunes sistémicas: lupus eritematoso sistémico (126), panarteritis nodosa (212) y como mantenimiento en el síndrome de Cogan (87, 101, 149)

La azatioprina también se ha utilizado en el tratamiento de mantenimiento de la granulomatosis con poliangeítis, una vez controlada la enfermedad sistémica grave con prednisona y ciclofosfamida.

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina, las enfermedades autoinmunes sistémicas de base encontradas fueron un caso de lupus eritematoso sistémico, un caso de enfermedad de Graves, otro de hipotiroidismo autoinmune, un caso de Tiroiditis de Hashimoto y un caso de Síndrome de Sjögren. El porcentaje de pacientes con afectación sistémica tratados con azatioprina fue de un 25%. En el grupo de pacientes tratados exclusiva-

mente con corticoides, la enfermedad autoinmune estaba presente en un 16,1%: un caso de granulomatosis con poliangéitis, otro de enfermedad tiroidea autoinmune, otro de enfermedad inflamatoria intestinal y un síndrome de Susac. La afectación sistémica de ambos estudios coincide con lo publicado en la literatura: 15-30% de los casos (213)

No se encontró una correlación con el sexo ni con la edad y las recaídas no coincidieron con brotes, en caso de enfermedad sistémica asociada. En los estudios de Bowman de 1986 realizados con datos de 30 pacientes con hipoacusia y LES, tampoco se encontró correlación con la edad ni con el sexo. A diferencia de este autor, con una muestra similar, Roverano en 2006 (123) y con 45 pacientes, Abbasi en 2013 (124), sí encontraron una correlación con la duración de la sintomatología y actividad de la enfermedad.

No se ha encontrado relación con la edad en la enfermedad de Sjögren, aunque sí con la duración de la enfermedad (154); en la Artritis Reumatoide tampoco se ha encontrado relación con el sexo, edad ni duración de la enfermedad (175). Sí puede haber correlación con la velocidad de sedimentación glomerular, las concentraciones de IL y la actividad de la enfermedad (177)

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina, la correlación encontrada entre afectación bilateral, un umbral de audición más bajo al inicio del estudio y el tiempo de evolución era esperable, ya que a medida que pasa el tiempo es más probable el empeoramiento auditivo y la afectación de ambos oídos. No se encontró, sin embargo, correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R=0,182$), lo que puede apoyar el carácter asincrónico de la afectación bilateral.

En ambos grupos, se encontró una correlación positiva moderada entre la variable sexo (mujer) y la variable afectación sistémica presente ($R = 0.577$ para el grupo de la azatioprina y $R = 0.356$, para el grupo de corticoides), como se describe en otras enfermedades autoinmunes que suelen afectar más a mujeres. La razón por la que se afectan a las mujeres mayoritariamente no está clara. Las mujeres responden a las infecciones, vacunas y traumatismos con una mayor producción de anticuerpos y de células T helper (Th)2, mientras que en los hombres predominan los Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en hombres se manifiestan clínicamente antes de los 50 años y se caracterizan por inflamación aguda y una predominancia de la respuesta celular Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en mujeres (enfermedad de Graves y LES) son patologías mediadas por anticuerpos. Las enfermedades autoinmunes con una mayor incidencia en mujeres mayores de 50 años se asocian a fibrosis crónica mediada por Th2 (214)

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina, la mitad de los pacientes fueron mujeres y la otra mitad hombres. La edad media de los pacientes fue de 52,50 años. Un 40% eran mayores de 45 años y menores de 60 años. En el grupo de pacientes tratados con corticoides, la media edad fue similar, de 48,52 años y un 61,3 % fueron mujeres.

Es posible que no todas las hipoacusias inmunomediadas tengan el mismo mecanismo patogénico. Dentro del espectro de enfermedades sistémicas, la respuesta al tratamiento de la hipoacusia no es similar en todas; la hipoacusia de la GPA suele responder al tratamiento mientras que la de hipoacusia del síndrome de Susac o de Cogan se caracterizan por una baja respuesta al mismo. Del mismo modo, la enfermedad inmunomediada del oído interno

puede incluir un espectro de enfermedades que respondan a distintos tipos de tratamiento y no del mismo modo a todos ellos.

Analizamos también la respuesta en cada frecuencia explorada audiométricamente y en cada periodo de corte (3, 6, 9 y 12 meses) y observamos que en el grupo tratado con azatioprina la mejoría era mayor a los 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves. Teniendo en cuenta que la mayoría de las pérdidas auditivas en enfermedad sistémica afectan a frecuencias agudas (tabla 38), a partir de 4000 Hz, quizá habría que buscar un inmunosupresor frecuencia-específico.

Tabla 38: Afectación audiométrica frecuencial en las enfermedades autoinmunes sistémicas con hipoacusia.

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	AFECTACIÓN AUDIOMÉTRICA
lupus eritematoso sistémico	frecuencias altas (8000-18000 Hz), sin relación con la actividad de la enfermedad.
granulomatosis con poliangéitis	curva plana, con respuesta al tratamiento.
síndrome de Susac	Frecuencias graves o pantonal, bilateral profunda, sin respuesta al tratamiento. la afectación es bilateral.
síndrome de Sjögren	se comprometen las frecuencias altas (4000-8000 Hz), en relación con actividad de la enfermedad.
esclerodermia	frecuencias agudas asociadas o no a trompa patulosa.
síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	frecuencias a partir de 4000 Hz, con respuesta incluso a corticoides intratimpánicos.
enfermedad de Beçhet	frecuencias altas (4000-120000 Hz), en relación con la severidad.
Artritis Reumatoide	frecuencias mayores de 10000 Hz en el 90% de los pacientes con una duración de la enfermedad entre 1-5 años y a partir de 4000 Hz en el grupo de 6-10 años.

En la figura 43 se representa gráficamente la afectación en agudos de determinadas enfermedades sistémicas (LES, Sjögren, Esclerodermia, VKH, Beçhet y AR). En estadios subclínicos, la afectación de altas frecuencias, con audiogramas normales y a medida que progresa la enfermedad va comprometiendo frecuencias más cercanas a 4000 Hz.

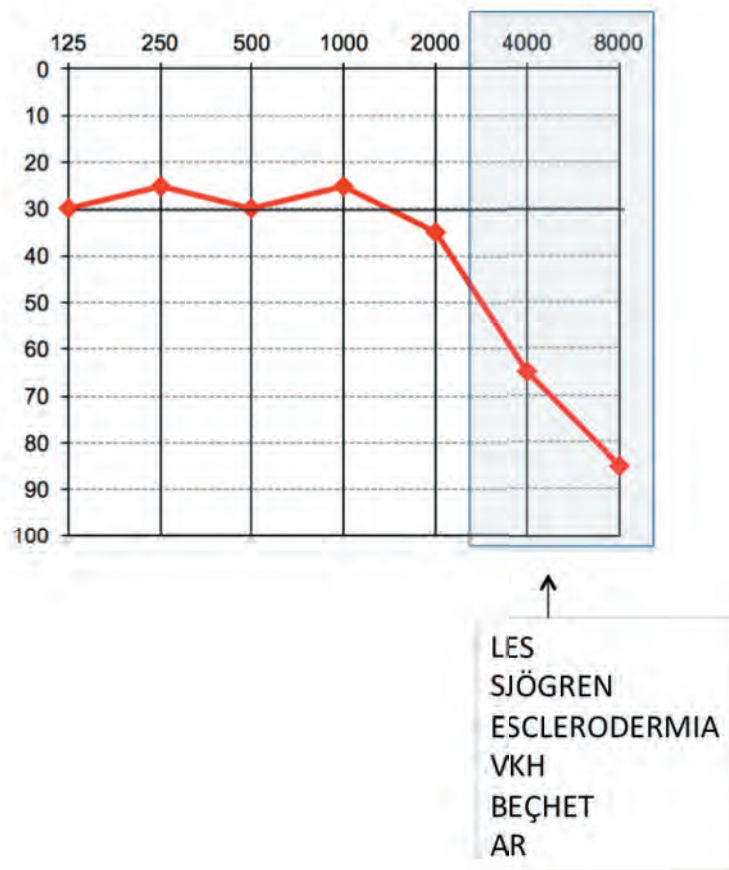


Figura 43: Audiograma que representa la preferencia por las frecuencias agudas en hipoacusia y enfermedad sistémica (LES, Sjögren, Esclerodermia, VKH, Beçhet y AR)

En la figura 44 se representa la preferencia por las frecuencias graves en enfermedades sistémicas como la granulomatosis con poliangeítis (GPA) o el síndrome de Susac.

La progresión es a la afectación pantonal.

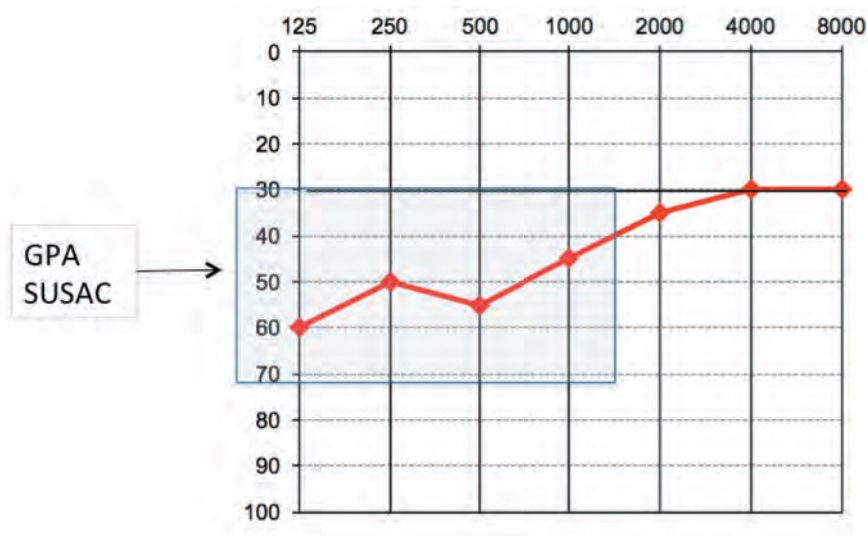


Figura 44: Audiograma que representa la preferencia por las frecuencias graves en hipoacusia y enfermedad sistémica (GPA y síndrome de Susac)

A modo ilustrativo, se representa gráficamente la evolución audiométrica de una paciente con LES (figura 45), donde se observa un umbral de audición diferente en cada oído con respuesta diferente al mismo tratamiento.

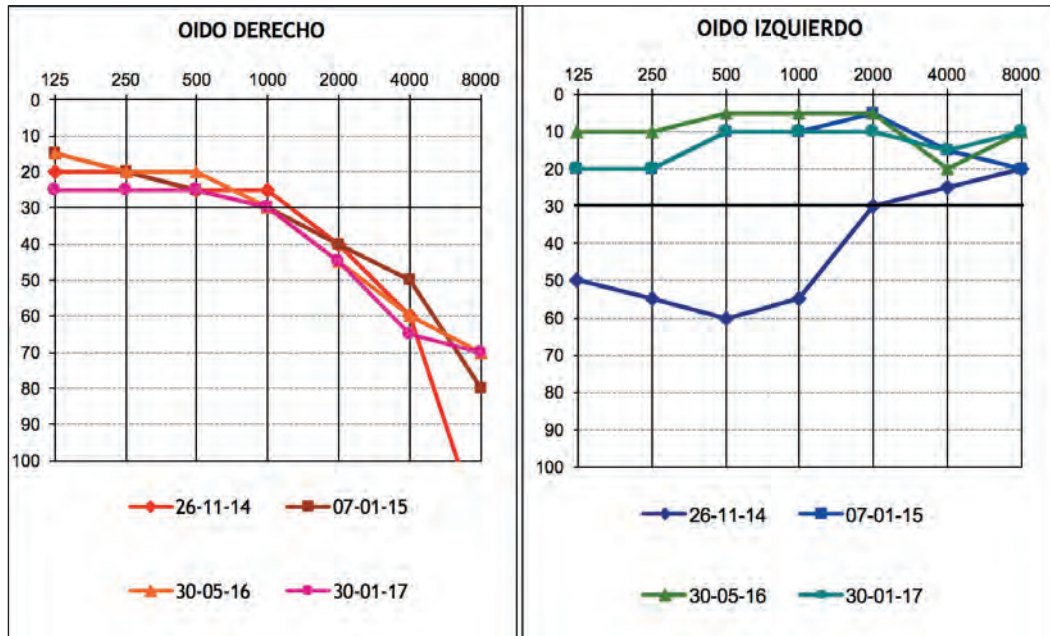


Figura 45: Evolución auditiva de un paciente con LES.

26-11-14, sin tratamiento; 7-1-15, tras tratamiento con corticoides y azatioprina; 30-5-16: se suspende azatioprina por estabilización audiométrica; 30-1-17: mantiene umbral auditivo sin tratamiento.

La figura 46, ilustra la evolución audiométrica de una paciente con Enfermedad de Graves.

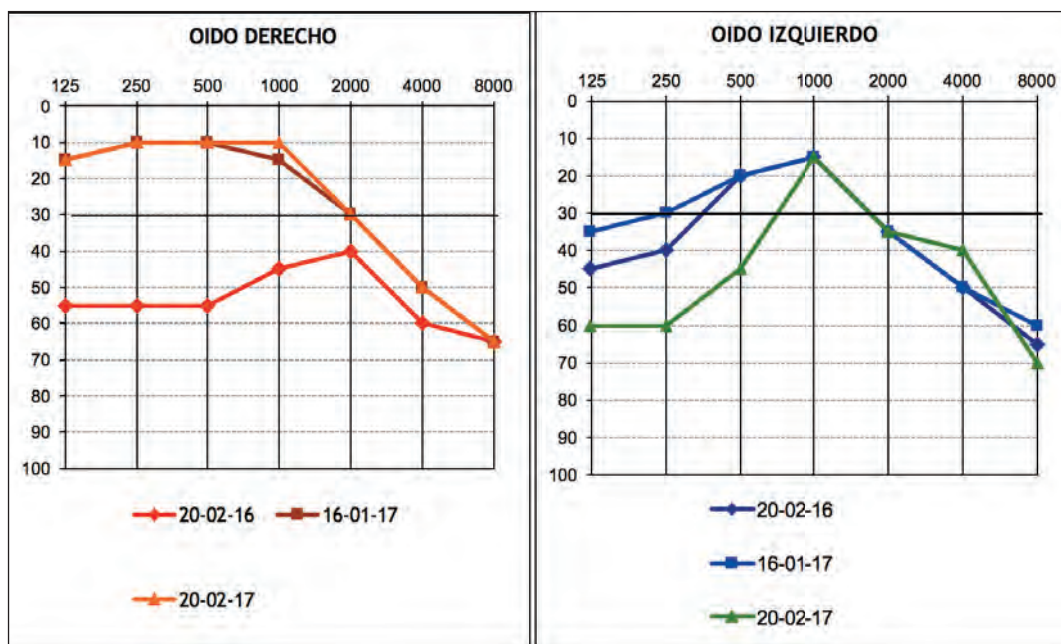


Figura 46: Evolución audiométrica en paciente con hipoacusia neurosensorial progresiva y Enfermedad de Graves.

20-2-16: hipoacusia bilateral moderada; Recuperación bilateral con prednisona y azatioprina de mantenimiento hasta los 9 meses de tratamiento (16-1-17). 30-1-2017: caída en graves de OI que ha dejado de responder a corticoides orales.

Hemos buscando las similitudes entre las audiometrías de los pacientes tratados con azatioprina para definir patrones de afectación por grupo de frecuencias (anexo 8).

Se han encontrado los siguientes patrones:

- Afectación de frecuencias graves y de frecuencias agudas con conservación de audición en las frecuencias medias, en dos hombres con historia de sordera súbita de repetición y una mujer con enfermedad de Graves.
- Afectación de frecuencias graves en 6 pacientes con enfermedad organoespecífica.
- Afectación pantonal en 6 pacientes, una mujer con tiroiditis de Hashimoto y otra mujer con síndrome de Sjögren.
- Afectación de frecuencias agudas en dos pacientes, uno de ellos con tiroiditis de Hashimoto.
- Afectación frecuencial diferente en cada oído en 3 pacientes, uno de ellos con LES, que presentaron una afectación de frecuencias agudas en un oído y una afectación de frecuencias graves en el otro.

El tamaño de los subgrupos no ha permitido determinar la relación del patrón audiométrico con la mejoría auditiva o la probabilidad de recaer.

En cuanto a afectación sistémica y aparición de recidivas, en el grupo de pacientes tratados con azatioprina, existe una clara tendencia entre la ausencia de enfermedad sistémica y la velocidad de aparición de la recidiva. El modelo logístico utilizado nos permitió comparar si los pacientes de un grupo recaían más que los del otro. El modelo de Cox nos dio una información adicional al valorar el momento de aparición de la recidiva. Los resultados sugirieron que la azatioprina retrasaba la evolución de la enfermedad en los pacientes sin enfermedad sistémica, ya que tardaban más en recaer, aunque al final lo hicieran en la misma proporción que los pacientes con enfermedad sistémica.

Por tanto, aunque en principio la azatioprina parecía más indicada en aquellas curvas audiométricas con pérdidas en frecuencias graves, hecho infrecuente en las enfermedades autoinmunes sistémicas, parece que retrasa la recidivas en este escenario.

La afectación de frecuencias altas o frecuencias bajas no es igual para todas las enfermedades sistémicas, lo que podría sugerir la utilización de un inmunosupresor u otro en función de las frecuencias audiométricas afectadas. La respuesta inicial transitoria puede sugerir un tratamiento de base a largo plazo combinado, con corticoides orales a bajas dosis y azatioprina o con dos inmunosupresores.

La asociación de inmunosupresores se ha descrito en la literatura de forma extensa, en relación siempre con la severidad de la enfermedad (GPA, Cogan, Susac) reservando el implante coclear para aquellos que no han respondido al tratamiento médico.

Khaladi en 2008 (126), ya sugiere la asociación de prednisona y azatioprina a altas dosis para el tratamiento de pacientes con LES y pérdida auditiva.

Según nuestros resultados, se podría recomendar el uso de azatioprina para las hipoacusias que comprometan preferentemente las frecuencias graves asociada a corticoides ora-

les, con pauta descendente más lenta en un año, como propone Noguchi, 2014 para tratar a los pacientes con hipoacusia y enfermedad de Beçhet (171). La corticoterapia intratimpánica se reservaría para las recaídas en caso de afectación de frecuencias graves y medias (250, 500, 1000 Hz) y los corticoides orales para las recaídas bilaterales y de frecuencias agudas (4000-8000 Hz) (215)

En relación con las enfermedades sistémicas y la hipoacusia subclínica apoyamos la propuesta de utilizar la pérdida auditiva como monitorización en enfermedades graves como el síndrome de Susac y las recomendaciones de realizar audiometrías de screening en enfermedades comunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico o la Artritis Reumatoide.

12.2.2. RESULTADOS AUDIOMÉTRICOS Y MONITORIZACION AUDIOMÉTRICA ESTRECHA

Los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina de nuestro estudio presentaban una hipoacusia de inicio moderada (PTA=46,41 dB). Al final del tratamiento con azatioprina de 12 meses el umbral de audición mejoró (PTA=45,47), aunque no de forma significativa.

Los pacientes con historia de hipoacusia mayor de un año, tenían más afectación bilateral y umbrales de audición peores, lo que apoya la indicación de actuar antes de que la enfermedad progrese y afecte a ambos oídos. El efecto mayor de la azatioprina en los 3 primeros meses también está en consonancia con los estudios que hablan de una pérdida del efecto inmunosupresor con el tiempo, incluso para los corticoides.

Las audiometrías seriadas nos dan, por tanto, una información evolutiva de la enfermedad crónica.

Es fundamental informar al paciente del curso de la enfermedad sin tratamiento y de la necesidad de un tratamiento de base a largo plazo, que frene su progresión. La evolución de la enfermedad puede influir en la PTA basal al inicio, indicando el momento en que se actúa en la enfermedad, más o menos precozmente, con mayor o menor reversibilidad de las lesiones del órgano.

El seguimiento de los pacientes que siguen en tratamiento con azatioprina en el momento actual nos puede informar del periodo de tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes.

12.2.3. RECAIDAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON CORTICOIDES EXCLUSIVAMENTE

Una vez demostrada la estabilización de la audición con azatioprina, teníamos que confirmar que el tratamiento de la enfermedad exclusivamente con corticoides no controlaba la enfermedad. Dado que el estudio prospectivo sólo con corticoides implicaba tratar sólo las crisis con un esperable deterioro del umbral de audición, se acordó realizar un estudio

retrospectivo evaluando el número de recaídas en el primer año de tratamiento de los pacientes con hipoacusia inmunomediada de la base de datos de dos Hospitales de la Comunidad de Madrid: Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda y Hospital de Torrejón.

Se analizó la supervivencia libre de recaída audiométrica en 31 pacientes tratados exclusivamente con corticoides.

El conocimiento del riesgo de recaída en este tipo de pacientes histórico ha aportado una información clínica relevante que puede trasladarse a la práctica clínica habitual. Se puede así informar a los pacientes sobre el pronóstico de la enfermedad y determinar el número de revisiones que precisan.

En los trabajos iniciales revisados, resultaba difícil comparar tratamientos para la hipoacusia inmunomediada ya se no se especificaba a qué se denominaba mejoría auditiva.

Los últimos trabajos publicados inciden en la necesidad de parametrizar los tratamientos y considerar mejoría un aumento de la PTA mayor de 10 dB en determinadas frecuencias para hacer comparables los resultados (83, 84, 77, 91).

En nuestro estudio del grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides utilizamos la misma parametrización que en el grupo de pacientes tratados con azatioprina y se consideró recaída una disminución del umbral de audición en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia y una mejoría del tratamiento cuando la PTA mejoraba 10 db, de 500 a 8000 Hz.

No hemos encontrado en la literatura una descripción detallada de la evolución de los pacientes con hipoacusia inmunomediada para determinar el número de recaídas que presentaban y hacer los resultados comparables con los de otros autores.

Un estudio con metotrexato hace referencia a la recaída tras su suspensión (216). Se trataron 53 pacientes, de 1991 a 1999, y se recogieron datos de los 50 que ya habían finalizado el tratamiento. 4 lo suspendieron por toxicidad y 11 por falta de respuesta. A 28 pacientes se les suspendió a los 12-18 meses por estabilización de la audición y 5 recayeron.

García-Berrocal et al., en 2002, describen un porcentaje de recaída del 7% en un grupo de pacientes con sordera súbita (220). El porcentaje de recaída en este grupo es bajo, probablemente porque está evaluando pacientes con un sólo episodio de sordera súbita. En nuestros estudios, se evalúan pacientes que han presentado más de 3 episodios.

Broughton et al. en 2004, estudian 42 pacientes con hipoacusia inmunomediada, 33 de los cuales fueron tratados con corticoides orales (77). Este estudio divide el grupo entre aquellos tratados con pauta de corticoides larga (más de 2 semanas) y los tratados con pauta corta y entre respondedores y no respondedores. Se consideró mejoría un aumento de la PTA 500-1000-2000 y 4000 Hz de 10 dB. Un 70% (23 pacientes) respondieron al tratamiento, aunque 9 de ellos fueron tratados con una pauta corta. Entre los 14 pacientes respondedores que recibieron tratamiento con pauta larga, objetivan una estabilización audiométrica en 6 pacientes, una mejoría en 7 y una mejoría vestibular en uno.

4 de los 10 pacientes no respondedores recibieron pauta corta. De los 6 tratados adecuadamente, más de 2 semanas, 4 presentaron un deterioro auditivo y 2, no mejoraron.

Reevaluaron la cohorte considerando mejoría un aumento de la PTA de 10 dB en 500-1000 y 2000 Hz para hacerla comparable con otros estudios y objetivaron que sólo el 14% (5/35 pacientes) mostraron mejoría con estos criterios durante el seguimiento medio de 34,4 meses (1-132 meses). Unas de las limitaciones de este estudio es que no hay un seguimiento de los que responden para constatar si recaen y que el seguimiento es diferente para cada paciente, lo que podrían subestimar el número de recaídas.

Loveman et al, en 2004 estudian 30 pacientes retrospectivamente (217) y objetivan una respuesta audiométrica (PTA 500-1000-2000 Hz >10 dB, SDS >12%) a la terapia con corticoides orales (dosis de prednisona media 35,1 mg; 2,2 semanas de tratamiento medio) en un 50% de los casos y un empeoramiento de la audición posterior del 39%, con intervalo entre la primera y segunda audiometría de 8,56 semanas (rango 1-40 semanas). Los pacientes fueron tratados una media de 7,3 semanas. Como en nuestro estudio del grupo tratado con corticoides exclusivamente, la revisión retrospectiva no ha permitido estandarizar la dosis de tratamiento, la duración del mismo y el seguimiento. A diferencia de estos estudios, la evaluación de nuestros pacientes tratados exclusivamente con corticoides se ha hecho en el mismo punto de corte, considerando si recaían o no, al año de seguimiento.

Malik et al. en 2012 realizan un estudio retrospectivo en un subgrupo de 26 pacientes implantados con hipoacusia neurosensorial inmunomediada (106) y determinan que la enfermedad afecta inicialmente a sólo un oído en el 76% de los casos y que el tiempo hasta la sordera bilateral es de 4,5 meses (0,5-120 meses). Un 26,9% de los pacientes fueron tratados con corticoides orales y otro 26,9% con corticoides intratimpánicos. Un 34,6% recibieron otros inmunosupresores. Todos los pacientes presentaron una hipoacusia progresiva bilateral refractaria a tratamiento, aunque reconocen un periodo de respuesta favorable transitoria en un 66,7%. Según este estudio, hay un subgrupo de pacientes con enfermedad de Cogan y policondritis recidivante con una progresión más rápida (60 meses) con respecto al resto de pacientes, abocados a la cofosis a los 120 meses. La tasa de respuesta global a todas las estrategias inmunosupresoras fue de un 66%. Este estudio incorporara el análisis de supervivencia, como en nuestros estudios, y diferencia un grupo de mayor progresión de la hipoacusia

La disparidad entre los grupos descritos en la literatura, con un espectro que va desde pacientes con sordera súbita hasta otro grupo susceptible de implante coclear, no permite sacar conclusiones sobre la tasa de recaída en los pacientes con hipoacusia inmunomediada. Sí coincidimos con aquellos autores que sugieren una respuesta inicial al tratamiento corticoideo que no se mantiene en el tiempo.

La figura 47 muestra la evolución audiométrica de un paciente con hipoacusia fluctuante bilateral cuya respuesta se pierde a lo largo del tiempo.

La resistencia a corticoides es un hecho clínico constatado en este tipo de pacientes. Las recaídas en estos casos se rescatan con infliximab intratimpánico (86). En un estudio clínico, en pacientes con hipoacusia inmunomediada corticoide-resistentes, se ha empleado anakinra (218) subcutánea, a dosis de 100 mg, durante un periodo de 84 días. 7 de 10 pacientes demostraron mejoría audiométrica (PTA y SDS). La reducción de los niveles de IL-1 β se correlacionó con la respuesta clínica.

En el grupo de los corticoides (31 pacientes), un 87,10% recayeron en el primer año.

MUJER, 59 años
ORGANOESPECÍFICA
BILATERAL

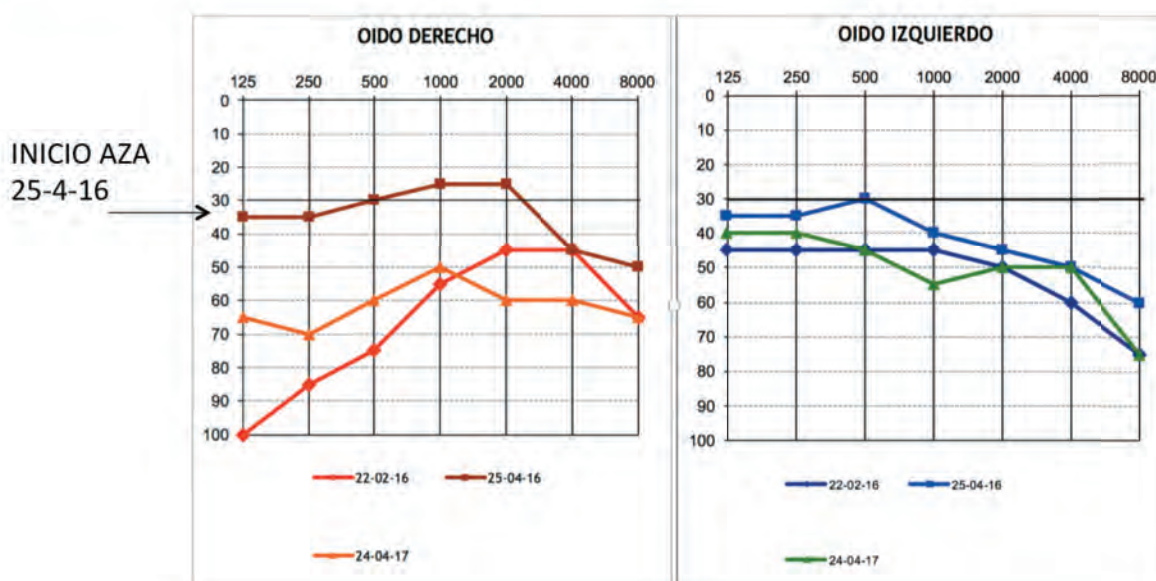


Figura 47: Evolución audiométrica en caso de hipoacusia fluctuante bilateral.

Hipoacusia moderada-profunda en graves (22-2-16) de oído derecho que responde a tratamiento corticoideo oral. Se inicia tratamiento con azatioprina que mantiene audición hasta el año en que se produce una recaída con falta de respuesta a corticoides orales e intratimpánico. En el momento actual en tratamiento con azatioprina e infiltración de infliximab de rescate.

El ritmo de recaídas fue de 2 por año y la mayoría de los pacientes recayeron en el primer año, el 50% concretamente, antes de los 6 meses.

No hay estudios previos que demuestren una correlación significativa entre la edad y la supervivencia libre de recaída.

Según nuestros datos, la probabilidad de recaer para aquellos pacientes que aún no lo han hecho, es mayor a medida que pasa el tiempo. La función de riesgo (HR) de 1,032 (IC 1,001-1,063, $P > \chi^2$ 0,043) en el grupo de corticoides habla de la magnitud en la que aumenta el riesgo de recaída por cada año cumplido más del paciente. Es decir, la edad es un factor de riesgo en lo referente a la probabilidad de recaer. Ni el sexo, ni el tipo de hipoacusia ni la afectación sistémica influyeron en la probabilidad de recaer.

12.2.1. RECAIDAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON AZATIOPRINA

En el grupo de pacientes tratados con azatioprina, el ritmo de recaídas en un año es menor, 0,52 recaídas/año. Si comparamos la tasa de recaída de los pacientes tratados exclusivamente con corticoides con aquellos tratados con azatioprina de mantenimiento observamos una reducción significativa de la tasa de recaídas en los pacientes tratados con azatioprina. La figura 48 ilustra un caso con respuesta mantenida tras 22 meses de tratamiento con azatioprina.

También buscamos una correlación entre la edad, sexo, tipo de hipoacusia y enfermedad sistémica y el evento recaída en el grupo de pacientes tratados con azatioprina sin encontrar correlación significativa.

Se construyó un modelo de regresión de Cox para estimar la razón de riesgos (HR) de las variables que pudieran tener relación con la aparición de recaídas (edad, sexo, tipo de hipoacusia, enfermedad sistémica / organoespecífica).

Según el modelo de Cox, aún para una muestra pequeña como la nuestra, la Hazard Ratio (HR) para enfermedad sistémica está cercana a la significación estadística, sin alcanzarla; es de remarcar que la HR estimada es de 10,04; es decir, la ausencia de enfermedad sistémica dividiría por 10 el riesgo instantáneo de recidiva en este grupo. Sin embargo, la precisión de la estimación es muy baja (el intervalo de confianza es grande) al ser una muestra pequeña por lo que no podemos concluir que la enfermedad sistémica influya en la probabilidad de recaer.

Por último, comparando las curvas de supervivencia del grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides y el grupo de pacientes tratados con azatioprina, se objetivó que en el grupo de corticoides la gran mayoría de los pacientes recaían precozmente y que la supervivencia libre de recaída en el grupo de azatioprina era mayor (log-rank $p < 0,001$), lo que indica la capacidad de la azatioprina para frenar el deterioro auditivo con azatioprina.

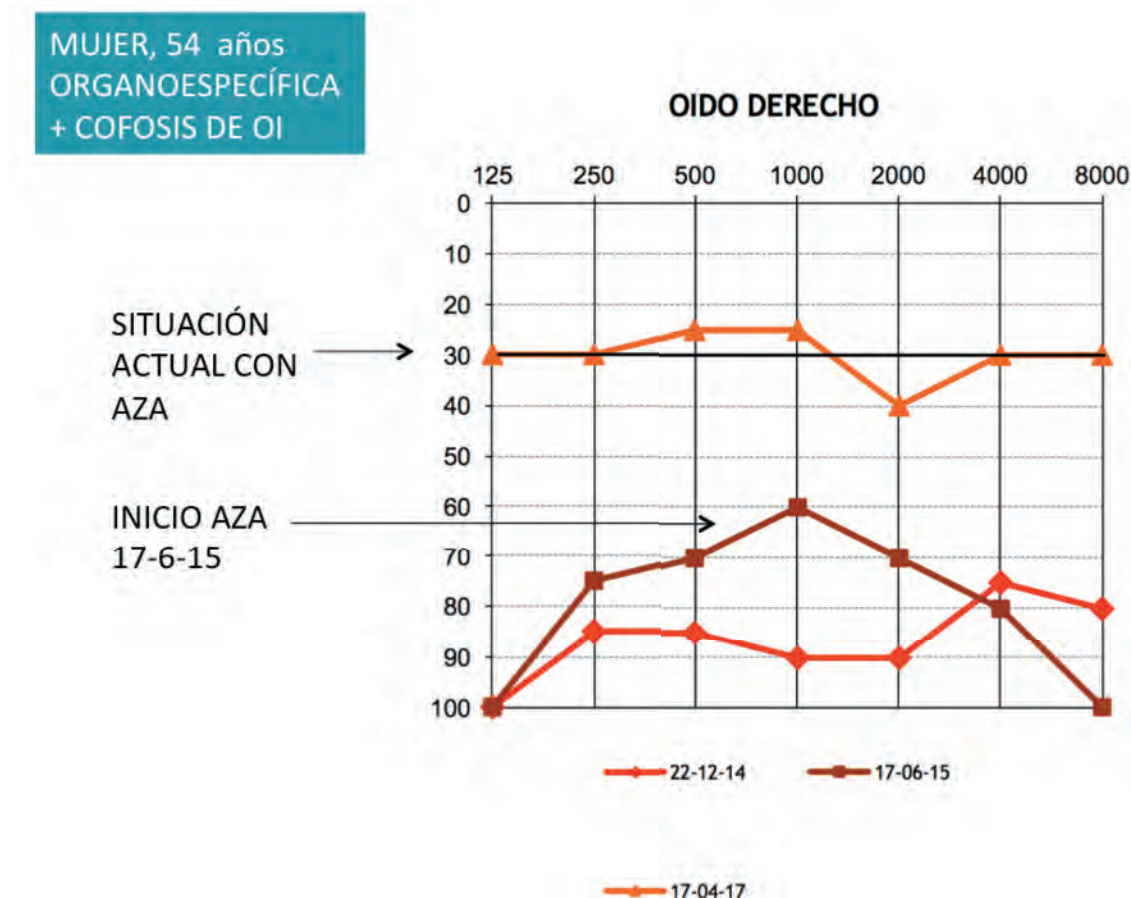


Figura 48: Evolución audiométrica en oído único con enfermedad organoespecífica.

Mujer de 54 años con cofosis de OI que presenta hipoacusia profunda de OD rápidamente progresiva (22-12-14), respuesta a corticoides orales y azatioprina de mantenimiento iniciada el 17.6.15. A los 22 meses de tratamiento mantiene un umbral de audición en los límites de la normalidad.

Nuestros estudios apoyan que el tratamiento se mantenga a largo plazo, dado que se han descrito recaídas incluso tras largos periodos de tratamiento y utilizando terapia biológica.

En la literatura, se han descrito recaídas al suspender tratamientos biológicos de última generación, como en el trabajo de Vambutas de 2014, donde 3 de los 7 pacientes tratados con anakinra recayeron, un caso de respuesta a infliximab, con recaída tras su suspensión y respuesta al reintroducirlo (193) y otro de respuesta a infliximab intravenoso mantenida durante los 46 meses de tratamiento con recaída al suspenderlo y recuperación al volver a instaurar el mismo (89).

El futuro pasa por desarrollar nuevo métodos de instilación como, por ejemplo, el hidrogel de gelatina (219) para la administración de factor de crecimiento análogo a la insulina (IGF1) con un papel demostrado en la sordera súbita resistente a corticoides, la utilización de nanopartículas de PLGA (ácido poliláctico/glicólico) para la liberación de fármacos en la cóclea (220), tanto por inyección directa sobre la rampa timpánica como mediante la aplicación sobre la ventana redonda (221) o la utilización de vectores virales para conseguir una distribución de vector y gen por toda la cóclea (222)

La utilización de células madre con la intención de regenerar las células sensoriales del oído interno supone un reto, no sólo por el método de introducción de las células en el oído interno sino por cómo inducir una diferenciación de células en el fenotipo correcto con formación de estructuras tridimensionales adecuadas.

13. CONCLUSIONES

La hipoacusia neurosensorial inmunomediada es una enfermedad progresiva que evoluciona con periodos de inactividad y recaídas. La remisión completa es infrecuente. El conocimiento del riesgo de recaída en hipoacusia inmunomediada permite informar a los pacientes de las probabilidades de recaer una vez diagnosticada la enfermedad.

La detección del descenso del umbral de audición precozmente y el rescate terapéutico en periodo de ventana, donde los fármacos moduladores de la enfermedad pueden obtener los mejores resultados, pueden modificar el curso evolutivo de la enfermedad. El análisis de la supervivencia libre de recaída audiométrica nos da una idea de la severidad de la enfermedad.

Determinar el ritmo de recaídas con los esquemas actuales de tratamiento permitirá comparar tratamientos.

A continuación, se enumeran las conclusiones específicas del estudio:

1. Los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina mantienen el umbral de audición.
2. El riesgo de recaída de los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina es menor que el de los pacientes tratados exclusivamente con corticoides.
3. La velocidad de recaída es mayor en el grupo de pacientes tratados con corticoides que en el grupo tratado con azatioprina.
4. Se deben realizar controles audiométricos más frecuentes, cada 3 meses durante el primer año, e indicar al paciente la necesidad de realizar una audiometría de control con cada episodio agudo.

De los resultados del estudio se concluye que la azatioprina mantiene el umbral de audición en los pacientes con hipoacusia inmunomediada y reduce el número de recaídas, alterando el curso de la enfermedad.

13.1. ÁREAS DE MEJORA

1. Resulta fundamental potenciar el trabajo de los laboratorios de investigación en la búsqueda de un marcador más específico y de dianas terapéuticas también más específicas e investigar el papel de la infiltración local de medicación con sistemas no invasivos.
2. Hay pocos estudios funcionales y aunque su significado clínico puede estar limitado, estos modelos de laberintitis experimental nos permiten ampliar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la hipoacusia inmunomediada, así como su posible tratamiento.
3. Se debe profundizar en el papel de la susceptibilidad genética y de la de similitud antigénica de las células del oído interno con virus o bacterias. Se necesitan más estudios para establecer la relación de susceptibilidad con MHC II y su relación con la severidad de la enfermedad.
4. Son necesarios más estudios de laboratorio para determinar el subtipo de linfocitos T implicado en la enfermedad, el papel de los linfocitos T reguladores, de los linfocitos B y de los macrófagos.
5. Son necesarios más estudios histológicos dirigidos al endotelio de los vasos cocleares y a las células de soporte.
6. Se deben buscar factores solubles (citoquinas, quimioquinas, factores de crecimiento...) implicados en el desarrollo de la enfermedad para recomendar una terapia específica para cada diana.
7. Desde el punto de vista clínico, sería aconsejable disponer de unos criterios diagnósticos definidos y un protocolo común de tratamiento.
8. Se deberían fomentar las unidades específicas de referencia con valoración multidisciplinar donde tratar este tipo de pacientes.
9. Los fármacos que se están utilizando en la actualidad retrasan, pero no detienen la progresión de la enfermedad. Se necesitan fármacos con mecanismos de acción más específicos y de acción más rápida. Puede ser necesaria una terapia combinada con el consiguiente aumento de la toxicidad.
10. Se debería iniciar el tratamiento con inmunosupresores mucho más precozmente y en caso de enfermedad refractaria, indicar el momento de la implantación coclear mucho antes también.
11. Se necesitan estudios multicéntricos que permitan, por un lado, agrupar pacientes con cursos evolutivos distintos y que requieran tratamientos diferentes y por otro, comparar la efectividad de los tratamientos administrados para así preservar la función, antes de que se produzca un daño estructural definitivo.

ANEXOS

ANEXO 1

Artículo original: Análisis de supervivencia libre de recaída audiométrica en pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados exclusivamente con corticoides



Acta Otorrinolaringológica Española

www.elsevier.es/otorrino



ARTÍCULO ORIGINAL

Título: LA AZATIOPRINA REDUCE EL RIESGO DE RECAÍDA AUDIOMÉTRICA EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA.

Autores: Nieves Mata-Castro N*, Javier Gavilanes-Plasencia**, Rafael Ramírez-Camacho***, Alfredo García-Fernández**, José R. García-Berrocal ***. Servicios de Otorrinolaringología. *Hospital Universitario de Torrejón, Madrid. **Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. *** Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

ARTÍCULO ORIGINAL

Título: LA AZATIOPRINA REDUCE EL RIESGO DE RECAÍDA AUDIOMÉTRICA EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA.

Autores: Nieves Mata-Castro N*, Javier Gavilanes-Plasencia**, Rafael Ramírez-Camacho***, Alfredo García-Fernández**, José R. García-Berrocal ***. Servicios de Otorrinolaringología. *Hospital Universitario de Torrejón, Madrid. **Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. *** Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

El artículo que adjuntamos no se ha publicado anteriormente ni ha sido remitido a otra revista para evaluación.

No existe financiación.

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores, que cumplen los requisitos de autoría, han leído y aprueban el manuscrito

Autor para correspondencia:

Nieves Mata–Castro

Teléfono de contacto: 0034622238222

Email: nmata@cirujanoscy.com

Número total de palabras: 4.864

Resumen

Los esquemas actuales de tratamiento de la hipoacusia inmunomediada con corticoides, a dosis baja y pauta corta, son insuficientes. Para determinar el papel de la azatioprina en el control del deterioro auditivo se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo longitudinal con 20 pacientes tratados con azatioprina (1,5-2,5 mg/Kg/día en dos dosis) durante 1 año. Se consideró recaída la pérdida de 10 dB en dos frecuencias consecutivas o de 15 dB en una frecuencia aislada. La edad media de los pacientes fue de 52,50 años (95% IC [46,91, 58,17]), la mitad fueron mujeres. La afectación bilateral fue de un 65%. Un 75% presentaban enfermedad organoespecífica y un 25% enfermedad autoinmune sistémica. La diferencia entre la PTA basal (46,49 dB; DS 18,90) y la PTA a los 12 meses (45,47 dB; DS 18,88) no alcanzó significación estadística ($p = 0,799$). Existía una correlación positiva moderada entre sexo femenino y presencia de enfermedad sistémica ($R = 0.577$). Aplicando t de Student para datos apareados se obtuvo una diferencia significativa ($p=0,042$) entre el descenso de la PTA en frecuencias hasta 1000 Hz (PTA 125-1000 Hz). La tasa relativa de incidencia de recaída por año fue de 0,52 recaídas/año (95% IC [0,19 a 1,14]). El tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica fue de 9,70 meses; DS 1,03.

Conclusiones:

La azatioprina mantiene el umbral de audición, disminuye el riesgo de recaída y frena la velocidad con la que los pacientes recaen, alterando el curso de la enfermedad inmunomediada del oído interno.

Palabras clave: enfermedad autoinmune, hipoacusia neurosensorial, recaída, análisis de supervivencia.

Summary

Current schemes for treatment of immune-mediated hearing loss with sporadic short-course, low-dose corticosteroids, are insufficient. To determine the role of azathioprine in the control of auditory impairment, a longitudinal, observational, descriptive study was performed with 20 patients treated with azathioprine (1.5-2.5 mg / kg / day into two doses) for 1 year. The loss of 10 dB on two consecutive frequencies or 15 dB on an isolated frequency was considered as relapse. The mean age of the patients was 52.50 years, 95% CI [46.91, 58.17]), half were women. Bilateral affectation was 65%. 75% had organospecific disease and 25% had systemic autoimmune disease. The difference between baseline PTA (46.49 dB; DS 18.90) and PTA at 12 months (45.47 dB; DS 18.88) did not reach statistical significance ($p = 0.799$). There was a moderate positive correlation between female sex and the presence of systemic disease ($R = 0.577$). By applying Student's *t* for paired data, a significant difference ($p = 0.042$) was obtained between the PTA in frequencies up to 1000 Hz (PTA 125-1000 Hz). The relative incidence rate of relapse per year was 0.52 relapses / year (95% CI [0,19 to 1,14]). The median time to audiometric relapse-free was 9.70 months; DS 1.03.

Conclusions:

Azathioprine maintains the hearing threshold, decreases the risk of relapse, and slows down the rate at which patients relapse, altering the course of immune-mediated inner ear disease.

Key words: autoimmune disease, sensorineural hearing loss, recurrence, survival analysis.

Abreviaturas

dB: decibelios

DS: Desviación estándar

IC: intervalo de confianza

PTA: Pure Tone Average

Th: Linfocito T helper

SDS: speech discrimination score

Abbreviations

CI: Confidence Interval

dB: decibels

PTA: Pure Tone Average

Th: T Helper lymphocyte

SD: Standard Deviation

SDS: speech discrimination score

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hipoacusia inmunomediada es una carrera contra el tiempo con el único objetivo de cambiar el curso de la enfermedad. Sin tratamiento, todo paciente con hipoacusia inmunomediada está abocado a la pérdida de audición progresiva de uno o ambos oídos. Al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, cuanto antes comience el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural, por tanto, la hipoacusia neurosensorial progresiva de reciente comienzo debe ser considerada una prioridad diagnóstica. La respuesta auditiva a corticoides es el criterio clínico fundamental para el diagnóstico. Dicha respuesta aunque suele ser transitoria refuerza el diagnóstico de sospecha. El seguimiento de este tipo de pacientes también es incompleto, ya que los controles audiométricos se reservan para las pérdidas agudas de la audición.

Este deterioro que es clínicamente evidente, no ha sido suficientemente parametrizado. En el momento actual, los criterios de respuesta y recaída no están extendidos suficientemente y no son comunes, lo que no permite comparar resultados. Los esquemas actuales de tratamiento con corticoides esporádicos, a bajas dosis y con pautas cortas, no se ajustan al carácter crónico de la enfermedad. La utilización de dosis efectivas precozmente y durante el tiempo adecuado hace más probable la recuperación auditiva, ya que existe una ventana terapéutica de oportunidad. La respuesta auditiva a los corticoides debería considerarse más que un tratamiento puntual una oportunidad para el paciente, ya que abre las puertas para el tratamiento inmunosupresor. A pesar de ello, son pocos los Hospitales de la Comunidad de Madrid que utilizan inmunosupresores para el tratamiento a largo plazo de la hipoacusia inmunomediada.

MÉTODOS

Este estudio se basa en los datos recogidos en un solo centro, dentro del PROYECTO EMHA: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia autoinmune con respuesta a corticoides orales: Estudio multicéntrico (Código de protocolo: INV-AZA-2014-01, de fecha 15 de abril de 2013), clasificado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP), autorizado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios – Área de Investigación Clínica y EPAS de la Comunidad de Madrid y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Referencia.

Diseño: Estudio observacional descriptivo longitudinal.

Población: Pacientes con hipoacusia inmunomediada seleccionados de forma consecutiva en la consulta externa desde junio de 2013 hasta junio de 2016, recogiendo datos hasta abril de 2017.

Criterios de inclusión

Pacientes con hipoacusia neurosensorial con respuesta a prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día durante 15 días. Se definió respuesta, como una mejoría de la audición respecto de la audición basal, en al menos un oído de 15 dB o más en el umbral de audición en cualquiera de las frecuencias ó 10 dB en dos frecuencias consecutivas.

Se especificó el tipo de hipoacusia de cada paciente:

- Progresiva, si el deterioro del umbral de audición de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia se producía en menos de 3 meses.
- Fluctuante, si la fluctuación se constataba en 3 audiometrías en menos de 12 meses.
- Sordera súbita de repetición, si el paciente presentaba más de 3 episodios.

Por seguridad en el uso de los medicamentos se estableció los 18 años como límite de edad

inferior para la inclusión en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética para descartar patología retrococlear.

Criterios de exclusión

- Toma de glucocorticoides orales a dosis terapéuticas (1mg/Kg/día) los tres meses anteriores al inicio del estudio.
- Enfermedad psiquiátrica grave que comprometa el cumplimiento del tratamiento.
- Antecedentes de reacción psiquiátrica a la toma de glucocorticoides.
- Contraindicaciones médicas de uso de azatioprina y/o corticoides.
- Enfermedad hepática.
- Pancreatitis aguda o crónica.
- Patología retrococlear demostrada por prueba de imagen.
- Otosclerosis coclear sospechada por audiometría tonal.
- Historia familiar de hipoacusia genética.
- Hipoacusia en el seno de un síndrome malformativo.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- No cumplimentación del consentimiento informado

Todos los pacientes fueron tratados con azatioprina (1,5-2,5 mg/Kg/día repartida en dos dosis). Se realizó una audiometría con el equipo INTERACOUSTIC AD33 antes de iniciar el tratamiento y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Se realizó analítica de control (hemograma, perfil hepático y renal) a las 3 semanas de tratamiento y posteriormente cada 4-6 semanas y a criterio del reumatólogo en su práctica clínica habitual.

Análisis de los datos:

Se calculó el umbral auditivo medio - PTA (Pure Tone Average) en cada control audiométrico. Para el cálculo de esta tasa relativa de incidencia de recaída se tuvo en cuenta el día de la recidiva (diferencia en días entre la fecha de inicio y la fecha de recaída), el número recaídas en ese día de la recidiva y el producto entre ambos valores. Para la estimación de la probabilidad de aparición de la recaída audiométrica se realizó un análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Para analizar la relación entre el sexo, tipo de hipoacusia y presencia de enfermedad sistémica con la probabilidad de recaer, se utilizaron el modelo de regresión de Cox y el modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Se analizaron los datos recogidos de 20 pacientes tratados con azatioprina (tabla 1) y las audiometrías de 31 oídos afectados. La mitad de los pacientes eran mujeres y la otra mitad hombres. La edad media de los pacientes fue de 52,50 años (95% IC [46,91, 58,17]; rango de 20,8 a 70,5 años). La afectación bilateral fue de un 65%. Un 75% presentaban enfermedad organoespecífica y un 25% enfermedad autoinmune sistémica. Un 40% de los pacientes presentaron hipoacusia fluctuante (8), un 10% progresiva (2) y 50% más de 3 episodios de sordera brusca (10). Dos pacientes con enfermedad autoinmune sistémica presentaron hipoacusia fluctuante (40%), Dos pacientes hipoacusia progresiva (40%) y un paciente sordera súbita de repetición. En la anamnesis, los pacientes referían hipoacusia con una mediana de 7 meses (rango entre 2 semanas y 480 meses). Una vez abierta la historia clínica, considerando el tiempo de seguimiento antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, la mediana fue de 15,67 meses. Para el estudio del umbral auditivo medio se consideró cada oído con hipoacusia por separado. Se descartaron 2 oídos cófóticos ($PTA_{125-8000\text{ Hz}} = 120\text{ dB}$) Dos pacientes suspendieron el tratamiento de forma voluntaria tras 1,77 y 10,77 meses de

tratamiento. 4 pacientes suspendieron por malestar general o molestias gastrointestinales. Un paciente suspendió por una crisis vértigo en el seno de su enfermedad cocleovestibular y otro por hipertransaminasemia leve (valores inferiores al doble de sus niveles basales).

La media de la PTA BASAL antes de la administración de azatioprina fue de 46,49 dB, DS 18,90. La PTA FINAL de los 20 oídos con datos evolutivos a los 12 meses, fue de 45,47 dB, DS 18,88. La diferencia entre ambos umbrales medios no alcanzó significación estadística ($p = 0,799$). Existía una correlación positiva moderada entre sexo femenino y presencia de enfermedad sistémica ($R = 0.577$). También existía correlación, aunque débil, entre la afectación bilateral y un tiempo de evolución de hipoacusia mayor o igual al año ($R = 0.453$) y entre las PTA basales mayores de 60 dB y el tiempo de evolución de hipoacusia mayor de 1 año ($R = 0,506$). No existía correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R = 0,182$). Realizando el mismo estudio con la PTA BASAL y FINAL, contabilizando sólo 500-1000-3000 Hz se encontraron datos similares sin diferencia significativa ($p = 0,219$).

Analizando la PTA en cada una de las frecuencias y en cada uno de los periodos de corte (3, 6, 9 y 12 meses) se observó una mejoría significativa en frecuencias graves y un empeoramiento no significativo en frecuencias agudas (figura 1). En la figura 2 se representa la media de la PTA en cada frecuencia basal y a los 12 meses de tratamiento. La diferencia entre las PTA es más evidente en frecuencias graves en los tres primeros meses (figura 3).

Aplicando t de Student para datos apareados se obtuvo una diferencia significativa entre el descenso de la PTA de 125 a 1000 Hz ($p = 0,042$), mientras que si se consideraban también las frecuencias agudas (PTA 500-8000 Hz) no se obtenían diferencias significativas ($p = 0.139$).

La tasa relativa de incidencia de recaída por año (número de recaídas/sumatorio de días que contribuye cada recaída x 365) fue de 0,52 recaídas/año (95% IC [0,19 a 1,14]). El tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica fue de 9,70 meses; DS 1,03 (figura 4).

En el análisis multivariante, ninguna variable (edad, sexo, enfermedad autoinmune sistémica ausente) se correlacionó con la probabilidad de recaer (tabla 2).

DISCUSIÓN

Al ser una patología infrecuente y probablemente, infradiagnosticada debido a la ausencia de marcadores específicos, los estudios son de enorme complejidad. Para limitar la inclusión de pacientes con hipoacusia progresiva bilateral idiopática se utilizaron criterios de inclusión y exclusión del estudio de Harris, 2003¹. En nuestro trabajo, como en el de otros autores^{1, 2}, se han utilizado dosis altas de corticoides en pauta larga. La parametrización de la respuesta audiométrica se realizó siguiendo las recomendaciones de Niparko en 2005 para hacer comparables los estudios³. No se han realizado pruebas de discriminación verbal antes y después del tratamiento, por lo que no se ha podido demostrar un incremento de la SDS (speech discrimination score) en los pacientes tratados con inmunosupresores como sugieren otros autores⁴.

La dosis de azatioprina se calculó por peso para evitar la falta de respuesta por infratratamiento y se ajustó en función de los niveles de tiopurina metiltransferasa para reducir al mínimo los efectos secundarios. No se dispone de audiómetros de alta frecuencia para la detección de enfermedad subclínica como describen los estudios de Lasso, en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁵ y artritis reumatoide⁶ y de Zivara en la enfermedad de Sjögren⁷.

Tasa de reclutamiento y efectos adversos

Nuestro estudio ha reclutado un número de pacientes/año similar al de Salley⁸ en 2001.

El número de pacientes reclutados por año, descritos en la literatura (tabla 4), oscila entre un máximo conseguido en el estudio prospectivo de Harris en 2003, con 22,33 pacientes

reclutados por años y un mínimo de 1,29 pacientes/año del propio Harris⁹ en 2013. Broughton et al.² consiguen reclutar 4,67 pacientes por año y Loveman et al.¹⁰ reclutan 10 pacientes por año.

La tasa de suspensión de tratamiento con azatioprina ha sido alta, quizá debida a la información que reciben los pacientes por utilizar el fármaco en un uso fuera de ficha técnica y la falta de mejoría inmediata que contrasta con la inmediatez en la respuesta obtenida con los corticoides.

Todos los efectos adversos fueron menores, la mayoría por intolerancia gástrica y malestar general. En ficha técnica, se describen reacciones de hipersensibilidad en un 2% de los casos, depresión de médula ósea en un 2% (reversible, dosis dependiente y expresada habitualmente como leucopenia), susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%), afectando tanto a piel como a otros sistemas, diarrea grave, recurrente con la reintroducción, pancreatitis (3,3%), colestasis y deterioro de función hepática reversible, neumonitis reversible y pérdida de cabello autolimitada.

En nuestro estudio, no hubo ningún caso de leucopenia o de aplasia medular que obligara a la suspensión de la medicación, lo que confirma la seguridad de la azatioprina como fármaco inmunosupresor. Una información más detallada de los síntomas iniciales puede disminuir el número de suspensiones por este motivo.

Azatioprina como tratamiento de mantenimiento

El primer estudio de hipoacusia inmunomediada en el que se utilizó la azatioprina¹¹ es de 1993. Se trataron 12 pacientes con prednisona 30 mg/ día 4 semanas y azatioprina 1 mg/Kg/día con respuesta en 10 de ellos. En este estudio, se utilizó una pauta larga de prednisona a dosis medias combinado con azatioprina a dosis baja durante un periodo corto. Debido a que efecto inmunosupresor de la azatioprina comienza a las 3 semanas de

tratamiento, es posible que la respuesta sea debida al efecto del corticoide. Otros estudios posteriores^{12,13} combinan prednisona y azatioprina con respuesta inicial y recaída al suspender corticoides. Broughton en 2004², hace referencia a un paciente, de cinco tratados con azatioprina, con estabilización de la enfermedad sin fluctuaciones durante los 30 meses de tratamiento.

La azatioprina también se ha utilizado en la hipoacusia neurosensorial asociada a algunas enfermedades autoinmunes sistémicas: lupus eritematoso sistémico¹⁴, panarteritis nodosa¹⁵, síndrome de Cogan¹⁶⁻¹⁸ y granulomatosis con poliangéitis, una vez controlada la enfermedad sistémica grave con prednisona y ciclofosfamida.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con afectación sistémica tratados con azatioprina (25%) coincide con lo publicado en la literatura, 15-30% de los casos¹⁹.

No se encontró correlación de la hipoacusia con el sexo ni con la edad y las recaídas no coincidieron con brotes de enfermedad sistémica asociada. En el trabajo de Bowman con 30 pacientes con hipoacusia y lupus eritematoso sistémico, tampoco se encontró correlación con la edad, el sexo o la actividad de la enfermedad²⁰. A diferencia de este autor, con una muestra similar, Roverano en 2006²¹ y con 45 pacientes, Abbasi²² en 2013, sí encontraron una correlación con la duración de la sintomatología y actividad de la enfermedad. En la enfermedad de Sjögren, no se ha encontrado relación de la hipoacusia con la edad, aunque sí con la duración de la enfermedad⁷. En la Artritis Reumatoide tampoco se ha encontrado relación con el sexo, edad ni duración de la enfermedad²³. Sí puede haber correlación de la hipoacusia en la artritis reumatoide con la velocidad de sedimentación globular, las concentraciones de interleucina y la actividad de la enfermedad²⁴. No se encontró, sin embargo, correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R=0,182$), lo que puede apoyar el carácter asincrónico de la afectación bilateral.

Se encontró una correlación positiva moderada entre la variable sexo (mujer) y la variable afectación sistémica presente ($R = 0.577$). Esta correlación también se encontró en el estudio del autor para el grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides ($R = 0.356$). En otras enfermedades autoinmunes también se describe un predominio por el sexo femenino. Las mujeres responden con una mayor producción de anticuerpos y de células Th2, mientras que en los hombres predominan los Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en hombres se manifiestan clínicamente antes de los 50 años y se caracterizan por inflamación aguda y una predominancia de la respuesta celular Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en mujeres (enfermedad de Graves y lupus eritematoso sistémico) son patologías mediadas por anticuerpos. Las enfermedades autoinmunes con una mayor incidencia en mujeres mayores de 50 años se asocian a fibrosis crónica mediada por Th2²⁵.

Dentro del espectro de enfermedades sistémicas, la respuesta al tratamiento de la hipoacusia no es similar en todas. La hipoacusia de la granulomatosis con poliangéitis suele responder al tratamiento mientras que la de hipoacusia del síndrome de Susac o de Cogan se caracterizan por una baja respuesta al mismo. Del mismo modo, la enfermedad inmunomediada del oído interno puede incluir un espectro de enfermedades con distinto mecanismo patogénico, que respondan a distintos tipos de tratamiento y no del mismo modo a todos ellos.

Analizamos también la respuesta en cada frecuencia explorada audiométricamente y en cada periodo de corte (3, 6, 9 y 12 meses) y observamos que en el grupo tratado con azatioprina la mejoría era mayor a los 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves. Teniendo en cuenta que la mayoría de las pérdidas auditivas en enfermedad sistémica afectan a frecuencias agudas, a partir de 4000 Hz, quizá habría que buscar un inmunosupresor frecuencia-específico.

En cuanto a afectación sistémica y aparición de recidivas, en nuestro estudio, existe una clara tendencia entre la ausencia de enfermedad sistémica y la velocidad de aparición de la recidiva. Los resultados sugirieron que la azatioprina retrasaba la evolución de la enfermedad en los pacientes sin enfermedad sistémica, ya que tardaban más en recaer, aunque al final lo hicieran en la misma proporción que los pacientes con enfermedad sistémica.

La respuesta inicial transitoria (los 3 primeros meses) puede ser debida al efecto sumatorio de la pauta descendente de corticoides solapada al inicio del tratamiento en algunos pacientes. Este efecto transitorio también está en consonancia con los estudios que hablan de una pérdida del efecto inmunosupresor con el tiempo, incluso para los corticoides. La pérdida del efecto en el tiempo puede sugerir un tratamiento de base a largo plazo combinado, con corticoides orales a bajas dosis y azatioprina o con dos inmunosupresores.

La asociación de inmunosupresores se ha descrito en la literatura de forma extensa, en relación siempre con la severidad de la enfermedad (granulomatosis con poliangéitis, Cogan, Susac) reservando el implante coclear para aquellos que no han respondido al tratamiento médico.

Khalidi en 2008¹⁴, ya sugiere la asociación de prednisona y a azatioprina a altas dosis para el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico y pérdida auditiva.

Según nuestros resultados, se podría recomendar el uso de azatioprina para las hipoacusias que comprometan preferentemente las frecuencias graves asociada a corticoides orales, con pauta descendente más lenta en un año, como propone Noguchi, 2014 para tratar a los pacientes con hipoacusia y enfermedad de Beçhet²⁶. La corticoterapia intratimpánica se reservaría para las recaídas en caso de afectación de frecuencias graves y medias (250, 500,

1000 Hz) y los corticoides orales para las recaídas bilaterales y de frecuencias agudas (4000-8000 Hz)²⁷

En relación con las enfermedades sistémicas y la hipoacusia subclínica apoyamos la propuesta de utilizar la pérdida auditiva como monitorización en enfermedades graves como el síndrome de Susac²⁸ y las recomendaciones de realizar audiometrías de screening en enfermedades comunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico o la Artritis Reumatoide, en aquellas en que la hipoacusia puede aparecer incluso años antes de desarrollarse la enfermedad como ocurre en la granulomatosis con poliangéitis^{29,30} o en síndrome de Sjögren³¹ antes de descartar afectación de pares craneales.

Los pacientes con historia de hipoacusia mayor de un año, tenían más afectación bilateral y umbrales de audición peores, lo que apoya la indicación de actuar antes de que la enfermedad progrese y afecte a ambos oídos.

El ritmo de recaídas de los pacientes tratados con azatioprina fue de 0,52 recaídas/año. En un estudio del autor con un grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides, la tasa relativa de incidencia de recaída por año fue mayor, concretamente de 2,01 recaídas/año.

Estas recaídas se han descrito incluso tras largos periodos de tratamiento y utilizando tratamientos biológicos de última generación, como en el trabajo de Vambutas de 2014, donde 3 de los 7 pacientes tratados con anakinra recayeron, un caso de respuesta a infliximab, con recaída tras su suspensión y respuesta al reintroducirlo³² y otro de respuesta a infliximab intravenoso mantenida durante los 46 meses de tratamiento con recaída al suspenderlo y recuperación al volver a instaurar el mismo³³. Las recaídas pueden rescatarse con infliximab intratimpánico³⁴. En un estudio clínico, en pacientes con hipoacusia inmunomediada corticoide-resistentes, se ha empleado anakinra³⁵ subcutánea, a dosis de 100 mg, durante un periodo de 84 días. 7 de 10 pacientes demostraron mejoría audiométrica (PTA y SDS).

En nuestro estudio, el tiempo en el que el 50% de los pacientes recayeron fue de 9,70 meses; DS 1,03 (tabla 3). Este tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica es mayor que el encontrado por el autor en un grupo de pacientes tratados exclusivamente corticoides (5,25 meses; DS 0,76).

CONCLUSIONES

Los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina mantienen el umbral de audición. La azatioprina disminuye el riesgo de recaída y frena la velocidad con la que los pacientes recaen, alterando el curso de la enfermedad inmunomediada del oído interno. Nuestro estudio apoya que el tratamiento inmunosupresor se instaure más precozmente y se mantenga a largo plazo. Se necesitan unidades específicas de referencia con valoración multidisciplinar donde tratar este tipo de pacientes y estudios multicéntricos que permitan, por un lado, agrupar pacientes con cursos evolutivos distintos y que requieran tratamientos diferentes y por otro, comparar la efectividad de los tratamientos administrados para así preservar la función, antes de que se produzca un daño estructural definitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(14):1875-83.
- 2 . Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(2):544-8.
- 3 . Niparko JK, Wang NY, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ, et al. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. Otol Neurotol 2005;26(5):908-917

- 4 . Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J* 2001;80(11):808-11, 815-6, 818.
- 5 . Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez Moya J, Garcia-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol* 2017;137(2):161-166.
- 6 . Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of Hearing in a Rheumatoid Arthritis Population: Role of Extended-High-Frequency Audiometry in the Diagnosis of Subclinical Involvement. *Scientifica (Cairo)*;2016:5713283.
- 7 . Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjogren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:725–8.
- 8 . Salley LH,Jr, Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001;28(5):1037-1040.
- 9 . Harris DA, Mikulec AA, Carls SL. Autoimmune inner ear disease preliminary case report: audiometric findings following steroid treatments. *Am J Audiol* 2013;22(1):120-124.
- 10 . Loveman DM, De Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):538-43.
- 11 . Saracaydin A, Katircioglu S, Katircioglu S, Karatay MC. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease. *J Int Med Res* 1993;21(4):192-196.
- 12 . Pyykko I, Ishizaki H, Peltomaa M. Azathioprine with cortisone in treatment of hearing loss in only hearing ear. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:83-85.

- 13 . Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J*. 2001;80(11):808-11, 815-6, 818.
- 14 . Khalidi NA, Rebello R, Robertson DD. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *J Laryngol Otol*. 2008;122(12):1371-6.
- 15 . Tsunoda K, Akaogi J, Ohya N, Murofushi T. Sensorineural hearing loss as the initial manifestation of polyarteritis nodosa. *J Laryngol Otol*. 2001;115(4):311-2.
- 16 . Massinger C, Keilmann A. Cogan-I-syndrome. A rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *HNO*. 2003;51(1):66-70.
- 17 . Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35(12):2456-8.
- 18 . Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int*. 2007;27(5):493-5.
- 19 . Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006;126(10):1012-1021.
- 20 . Bowman CA, Linthicum FH,Jr, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):197-204.
21. Roverano S, Cassano G, Paira S, Chiavarini J, Graf C, Rico L, et al. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2006;12(5):217-220.
- 22 . Abbasi M, Yazdi Z, Kazemifar AM, Bakhsh ZZ. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Glob J Health Sci* 2013;5(5):102-106.
23. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH.

Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995;109(8):713-718.

24. Magaro M, Solí A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolano S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:487-90.

25. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008;173(3):600-609.

26 . Noguchi Y, Nishio A, Takase H, Miyanaga M, Takahashi H, Mochizuki M, et al. Audiovestibular findings in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Otolaryngol* 2014;134(4):339-344.

27 . Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(5):579-83.

28. Bateman ND, Johnson IJ, Gibbin KP. Susac's syndrome: a rare cause of fluctuating sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 1997;111(11):1072-1074.

29 . Wang J, Xiao SF, Wang QG, Chen L. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42(12):881-884.

30 . Yildirim N, Arslanoglu A, Aygun N. Otologic and leptomenigeal involvements as presenting features in seronegative Wegener granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2008;29(2):147-149.

31 . Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):450-3.

32 . Gazeau P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Long-term efficacy of infliximab in autoimmune sensorineural hearing loss associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1715-1716.

- 33 . Heywood RL, Hadavi S, Donnelly S, Patel N. Infliximab for autoimmune inner ear disease: case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2013;127(11):1145-1147.
- 34 . Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurotol*. 2006;11(6):357-65.
- 35 . Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest* 2014;124(9):4115-4122.

Tabla 1: Datos demográficos de los 20 pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina durante 12 meses.

N	E	S	TIPO HIPOACUSIA	EVOL. (MESES)	AFECTACIÓN	ENF. SISTÉMICA	TIEMPO HASTA AZA (MESES)	DOSI S MAN T. AZA
1	52	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	60	BILATERAL	NO	1,20	100
2	42	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	1	UNILATERAL	NO	18,00	100
3	56	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	480	BILATERAL	NO	0,13	175
4	51	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	0,23	100
5	21	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	13,33	100
6	67	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,3	BILATERAL	NO	1,77	100
7	44	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	NO	28,50	100
8	71	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1,5	UNILATERAL	NO	27,47	100
9	52	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,75	UNILATERAL	NO	8,60	50
10	40	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	24	BILATERAL	LES	123,13	50
11	54	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	144	BILATERAL	NO	5,90	150
12	45	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	0,5	BILATERAL	NO	4,77	100
13	43	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	12	BILATERAL	HIPO- TIROIDISMO AUTOINMUNE	45,00	100
14	65	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,25	UNILATERAL	NO	24,70	100
15	61	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	SJOGREN	6,43	100
16	64	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	HASHIMOTO	31,87	100
17	56	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	312	BILATERAL	NO	40,10	50
18	67	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,5	BILATERAL	GRAVES	5,13	100
19	59	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	NO	47,37	150
20	41	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	120	UNILATERAL	NO	38,33	100

N: número, E: edad, V: varón, M: mujer, EVOL: Evolución, MANT: mantenimiento,

AZA: azatioprina.

Tabla 2. Modelo Cox de riesgos proporcionales para analizar el efecto de las variables edad, sexo y ausencia de enfermedad sistémica en la probabilidad de recaer.

Modelo de Cox								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Inf.	Sup.
EDAD	,018	,035	,251	1	,616	1,018	,950	1,090
SEXO	1,282	1,054	1,478	1	,224	3,604	,456	28,465
AUSENCIA DE ENFERMEDAD SISTÉMICA	2,307	1,341	2,958	1	,085	10,039	,725	139,093

Tabla 3. Tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica (en meses) de los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina.

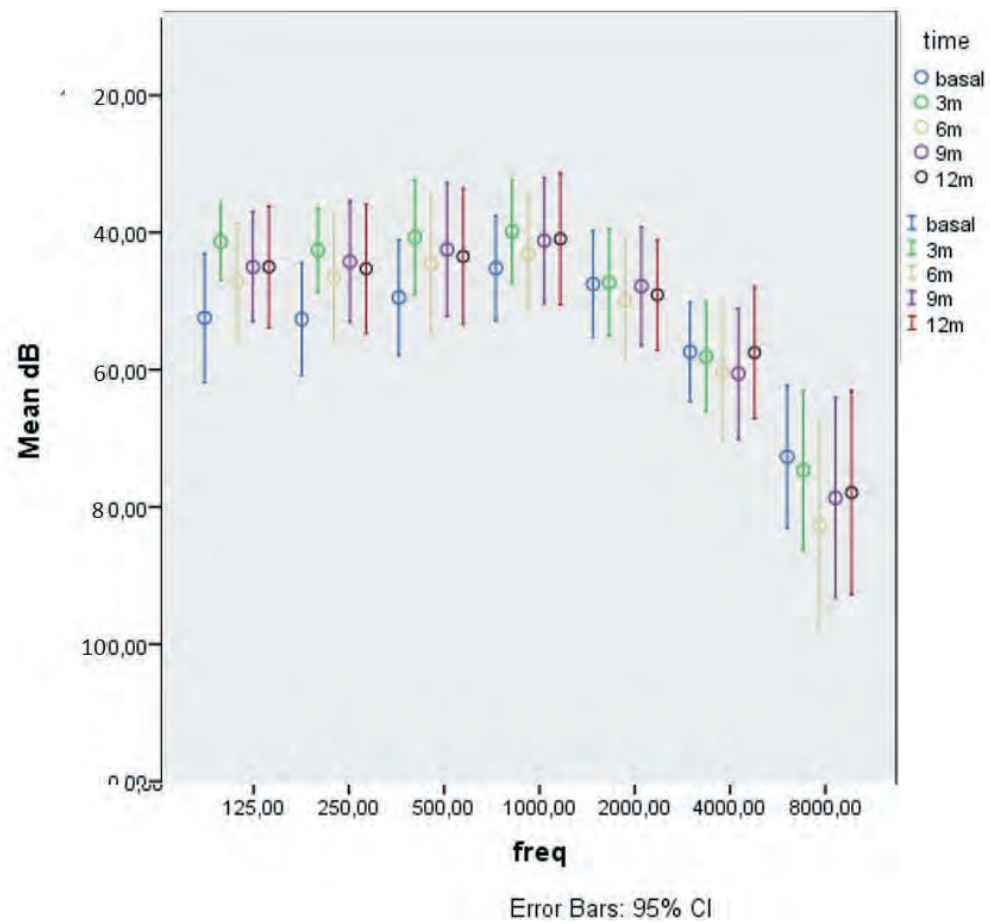
Tiempo de supervivencia medio (primer año)	Desviación típica	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
9,70	1,03	7,67	11,71

Tabla 4: Reclutamiento de pacientes por año en estudios de hipoacusia inmunomediada.

AUTOR	AÑO PUB.	N	AÑO INICIO	AÑO FIN	PERIODO (AÑOS)	Nº PACIENTES/AÑO
SALLEY	2001	53	1991	1999	8	6,63
HARRIS	2003	67	1998	2001	3	22,33
BROUGHTON	2004	42	1990	1999	9	4,67
LOVEMAN	2004	30	1998	2001	3	10,00
HARRIS	2013	9	2004	2011	7	1,29
MATA	2017	20	2013	2016	3	6,67

PUB: publicación, N: número de pacientes, AÑO INICIO: año de inicio del estudio, AÑO FIN: año de

finalización del estudio.



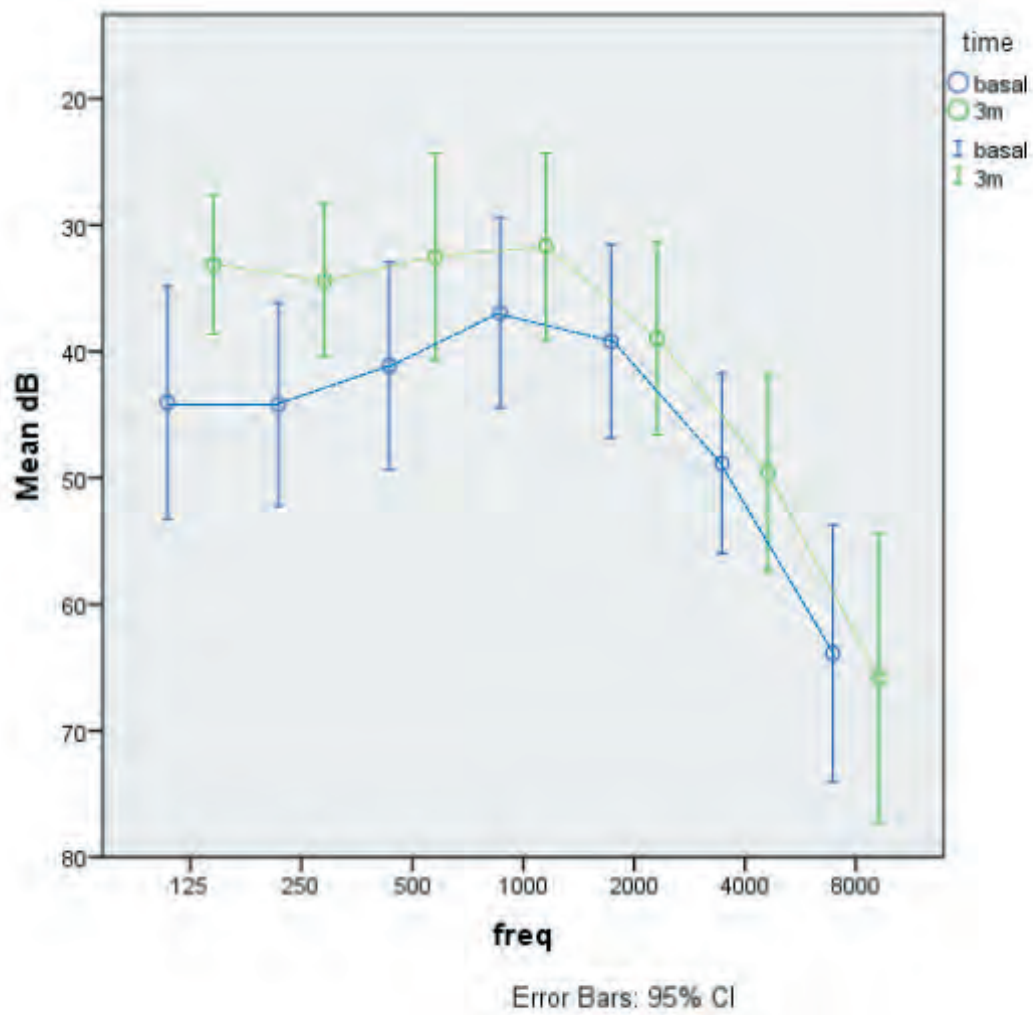


Figura 3: Error Bars de audiometría basal (verde) y 3 meses (azul) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 3 meses.

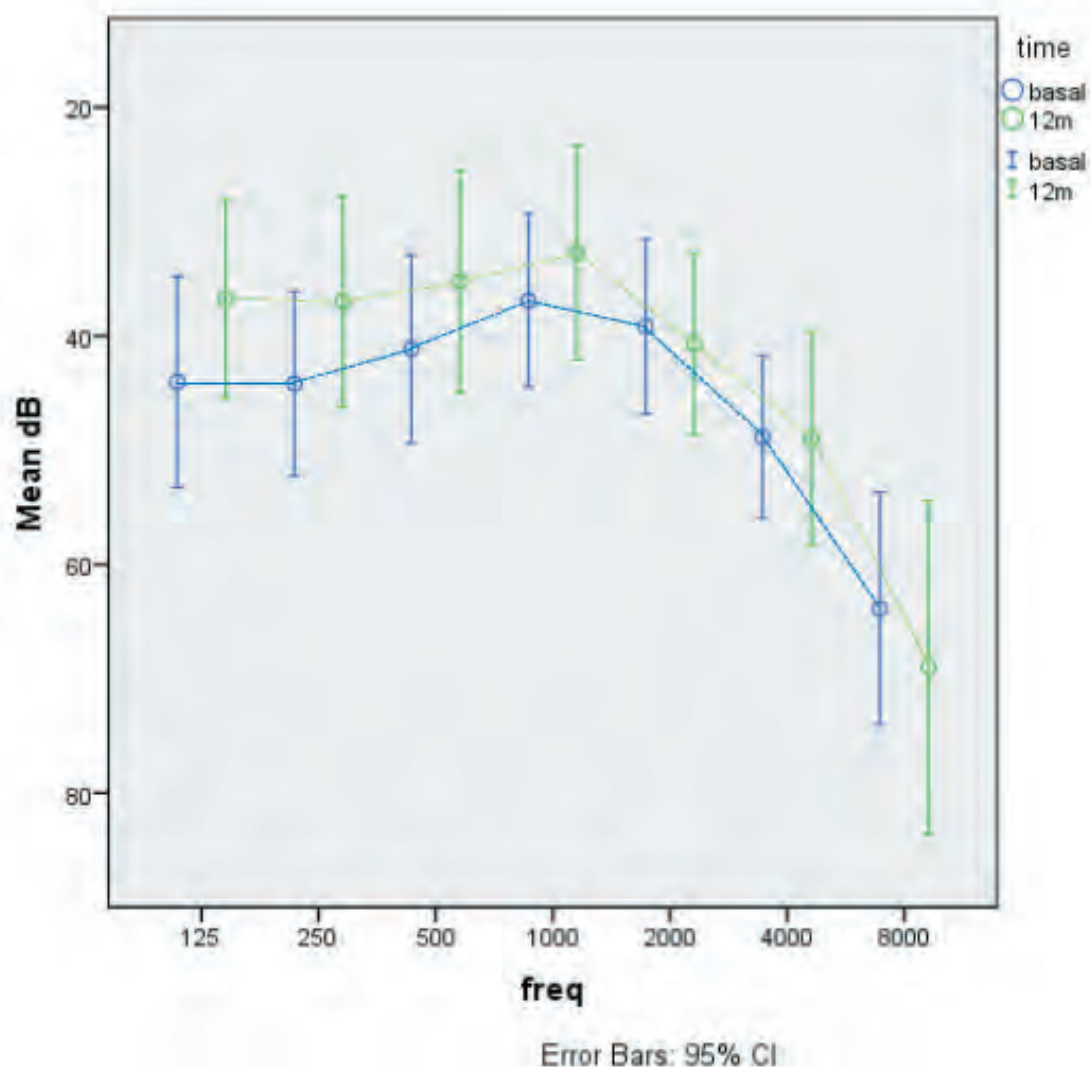
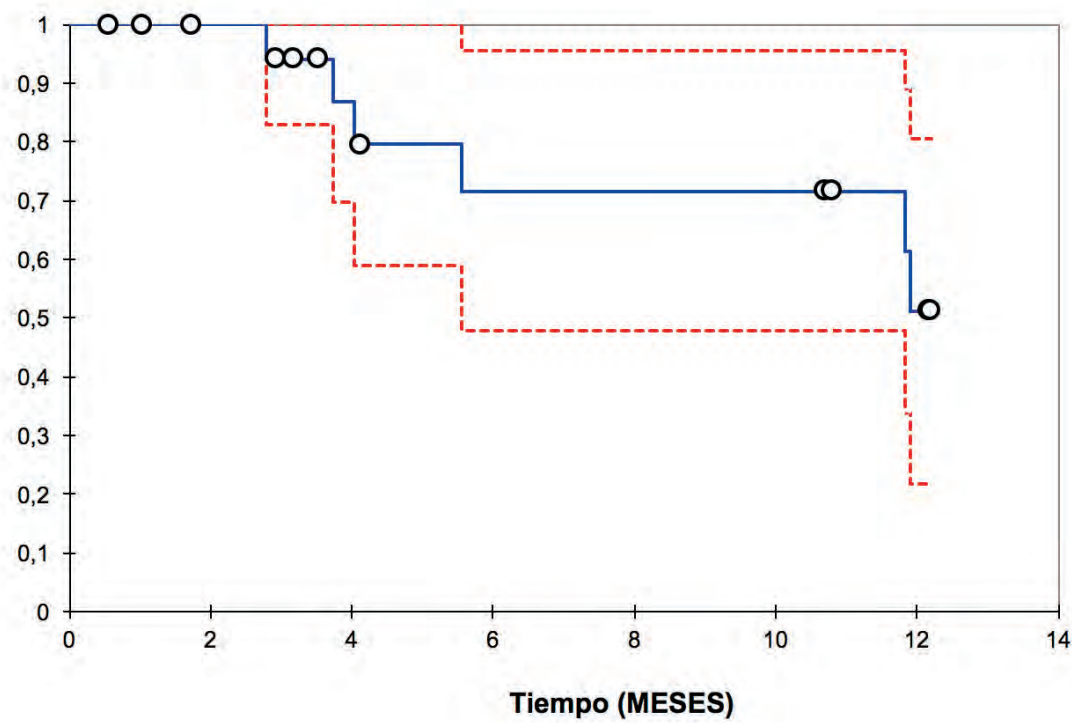


Figura 2: Error Bars de audiometría basal (verde) y final (azul) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 12 meses.

Función de supervivencia acumulada



ANEXO 2

Artículo original: La azatioprina reduce el riesgo de recaída audiométrica en hipoacusia inmunomediada.



ARTÍCULO ORIGINAL

Título: ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECAIDA AUDIOMÉTRICA EN PACIENTES CON HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON CORTICOIDES

Autores: Nieves Mata-Castro N*, Raimon García-Chilleron **, Javier Gavilanes-Plasencia**, Alfredo García-Fernández**, José R. García-Berrocal***, Rafael Ramírez-Camacho**. Servicios de Otorrinolaringología. *Hospital Universitario de Torrejón, Madrid. ** Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid *** Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

ARTÍCULO ORIGINAL

Título: LA AZATIOPRINA REDUCE EL RIESGO DE RECAÍDA AUDIOMÉTRICA EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA.

Autores: Nieves Mata-Castro N*, Javier Gavilanes-Plasencia**, Rafael Ramírez-Camacho***, Alfredo García-Fernández**, José R. García-Berrocal ***. Servicios de Otorrinolaringología. *Hospital Universitario de Torrejón, Madrid. **Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. *** Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid.

El artículo que adjuntamos no se ha publicado anteriormente ni ha sido remitido a otra revista para evaluación.

No existe financiación.

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores, que cumplen los requisitos de autoría, han leído y aprueban el manuscrito

Autor para correspondencia:

Nieves Mata–Castro

Teléfono de contacto: 0034622238222

Email: nmata@cirujanoscyc.com

Número total de palabras: 4.864

Resumen

Los esquemas actuales de tratamiento de la hipoacusia inmunomediada con corticoides, a dosis baja y pauta corta, son insuficientes. Para determinar el papel de la azatioprina en el control del deterioro auditivo se ha llevado a cabo un estudio observacional descriptivo longitudinal con 20 pacientes tratados con azatioprina (1,5-2,5 mg/Kg/día en dos dosis) durante 1 año. Se consideró recaída la pérdida de 10 dB en dos frecuencias consecutivas o de 15 dB en una frecuencia aislada. La edad media de los pacientes fue de 52,50 años (95% IC [46,91, 58,17]), la mitad fueron mujeres. La afectación bilateral fue de un 65%. Un 75% presentaban enfermedad organoespecífica y un 25% enfermedad autoinmune sistémica. La diferencia entre la PTA basal (46,49 dB; DS 18,90) y la PTA a los 12 meses (45,47 dB; DS 18,88) no alcanzó significación estadística ($p = 0,799$). Existía una correlación positiva moderada entre sexo femenino y presencia de enfermedad sistémica ($R = 0.577$). Aplicando t de Student para datos apareados se obtuvo una diferencia significativa ($p=0,042$) entre el descenso de la PTA en frecuencias hasta 1000 Hz (PTA 125-1000 Hz). La tasa relativa de incidencia de recaída por año fue de 0,52 recaídas/año (95% IC [0,19 a 1,14]). El tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica fue de 9,70 meses; DS 1,03.

Conclusiones:

La azatioprina mantiene el umbral de audición, disminuye el riesgo de recaída y frena la velocidad con la que los pacientes recaen, alterando el curso de la enfermedad inmunomediada del oído interno.

Palabras clave: enfermedad autoinmune, hipoacusia neurosensorial, recaída, análisis de supervivencia.

Summary

Current schemes for treatment of immune-mediated hearing loss with sporadic short-course, low-dose corticosteroids, are insufficient. To determine the role of azathioprine in the control of auditory impairment, a longitudinal, observational, descriptive study was performed with 20 patients treated with azathioprine (1.5-2.5 mg / kg / day into two doses) for 1 year. The loss of 10 dB on two consecutive frequencies or 15 dB on an isolated frequency was considered as relapse. The mean age of the patients was 52.50 years, 95% CI [46.91, 58.17]), half were women. Bilateral affectation was 65%. 75% had organospecific disease and 25% had systemic autoimmune disease. The difference between baseline PTA (46.49 dB; DS 18.90) and PTA at 12 months (45.47 dB; DS 18.88) did not reach statistical significance ($p = 0.799$). There was a moderate positive correlation between female sex and the presence of systemic disease ($R = 0.577$). By applying Student's *t* for paired data, a significant difference ($p = 0.042$) was obtained between the PTA in frequencies up to 1000 Hz (PTA 125-1000 Hz). The relative incidence rate of relapse per year was 0.52 relapses / year (95% CI [0,19 to 1,14]). The median time to audiometric relapse-free was 9.70 months; DS 1.03.

Conclusions:

Azathioprine maintains the hearing threshold, decreases the risk of relapse, and slows down the rate at which patients relapse, altering the course of immune-mediated inner ear disease.

Key words: autoimmune disease, sensorineural hearing loss, recurrence, survival analysis.

Abreviaturas

dB: decibelios

DS: Desviación estándar

IC: intervalo de confianza

PTA: Pure Tone Average

Th: Linfocito T helper

SDS: speech discrimination score

Abbreviations

CI: Confidence Interval

dB: decibels

PTA: Pure Tone Average

Th: T Helper lymphocyte

SD: Standard Deviation

SDS: speech discrimination score

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la hipoacusia inmunomediada es una carrera contra el tiempo con el único objetivo de cambiar el curso de la enfermedad. Sin tratamiento, todo paciente con hipoacusia inmunomediada está abocado a la pérdida de audición progresiva de uno o ambos oídos. Al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, cuanto antes comience el tratamiento, mayor es la probabilidad de controlar el proceso inflamatorio y reducir el daño estructural, por tanto, la hipoacusia neurosensorial progresiva de reciente comienzo debe ser considerada una prioridad diagnóstica. La respuesta auditiva a corticoides es el criterio clínico fundamental para el diagnóstico. Dicha respuesta aunque suele ser transitoria refuerza el diagnóstico de sospecha. El seguimiento de este tipo de pacientes también es incompleto, ya que los controles audiométricos se reservan para las pérdidas agudas de la audición.

Este deterioro que es clínicamente evidente, no ha sido suficientemente parametrizado. En el momento actual, los criterios de respuesta y recaída no están extendidos suficientemente y no son comunes, lo que no permite comparar resultados. Los esquemas actuales de tratamiento con corticoides esporádicos, a bajas dosis y con pautas cortas, no se ajustan al carácter crónico de la enfermedad. La utilización de dosis efectivas precozmente y durante el tiempo adecuado hace más probable la recuperación auditiva, ya que existe una ventana terapéutica de oportunidad. La respuesta auditiva a los corticoides debería considerarse más que un tratamiento puntual una oportunidad para el paciente, ya que abre las puertas para el tratamiento inmunosupresor. A pesar de ello, son pocos los Hospitales de la Comunidad de Madrid que utilizan inmunosupresores para el tratamiento a largo plazo de la hipoacusia inmunomediada.

MÉTODOS

Este estudio se basa en los datos recogidos en un solo centro, dentro del PROYECTO EMHA: Azatioprina para el tratamiento de la hipoacusia autoinmune con respuesta a corticoides orales: Estudio multicéntrico (Código de protocolo: INV-AZA-2014-01, de fecha 15 de abril de 2013), clasificado por el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como un estudio postautorización de seguimiento prospectivo (EPA-SP), autorizado por el Servicio de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios – Área de Investigación Clínica y EPAS de la Comunidad de Madrid y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Referencia.

Diseño: Estudio observacional descriptivo longitudinal.

Población: Pacientes con hipoacusia inmunomediada seleccionados de forma consecutiva en la consulta externa desde junio de 2013 hasta junio de 2016, recogiendo datos hasta abril de 2017.

Criterios de inclusión

Pacientes con hipoacusia neurosensorial con respuesta a prednisona oral a dosis de 1mg/kg/día durante 15 días. Se definió respuesta, como una mejoría de la audición respecto de la audición basal, en al menos un oído de 15 dB o más en el umbral de audición en cualquiera de las frecuencias ó 10 dB en dos frecuencias consecutivas.

Se especificó el tipo de hipoacusia de cada paciente:

- Progresiva, si el deterioro del umbral de audición de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia se producía en menos de 3 meses.
- Fluctuante, si la fluctuación se constataba en 3 audiometrías en menos de 12 meses.
- Sordera súbita de repetición, si el paciente presentaba más de 3 episodios.

Por seguridad en el uso de los medicamentos se estableció los 18 años como límite de edad

inferior para la inclusión en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una resonancia magnética para descartar patología retrococlear.

Criterios de exclusión

- Toma de glucocorticoides orales a dosis terapéuticas (1mg/Kg/día) los tres meses anteriores al inicio del estudio.
- Enfermedad psiquiátrica grave que comprometa el cumplimiento del tratamiento.
- Antecedentes de reacción psiquiátrica a la toma de glucocorticoides.
- Contraindicaciones médicas de uso de azatioprina y/o corticoides.
- Enfermedad hepática.
- Pancreatitis aguda o crónica.
- Patología retrococlear demostrada por prueba de imagen.
- Otosclerosis coclear sospechada por audiometría tonal.
- Historia familiar de hipoacusia genética.
- Hipoacusia en el seno de un síndrome malformativo.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- No cumplimentación del consentimiento informado

Todos los pacientes fueron tratados con azatioprina (1,5-2,5 mg/Kg/día repartida en dos dosis). Se realizó una audiometría con el equipo INTERACOUSTIC AD33 antes de iniciar el tratamiento y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Se realizó analítica de control (hemograma, perfil hepático y renal) a las 3 semanas de tratamiento y posteriormente cada 4-6 semanas y a criterio del reumatólogo en su práctica clínica habitual.

Análisis de los datos:

Se calculó el umbral auditivo medio - PTA (Pure Tone Average) en cada control audiométrico. Para el cálculo de esta tasa relativa de incidencia de recaída se tuvo en cuenta el día de la recidiva (diferencia en días entre la fecha de inicio y la fecha de recaída), el número recaídas en ese día de la recidiva y el producto entre ambos valores. Para la estimación de la probabilidad de aparición de la recaída audiométrica se realizó un análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer. Para analizar la relación entre el sexo, tipo de hipoacusia y presencia de enfermedad sistémica con la probabilidad de recaer, se utilizaron el modelo de regresión de Cox y el modelo de regresión logística.

RESULTADOS

Se analizaron los datos recogidos de 20 pacientes tratados con azatioprina (tabla 1) y las audiometrías de 31 oídos afectados. La mitad de los pacientes eran mujeres y la otra mitad hombres. La edad media de los pacientes fue de 52,50 años (95% IC [46,91, 58,17]; rango de 20,8 a 70,5 años). La afectación bilateral fue de un 65%. Un 75% presentaban enfermedad organoespecífica y un 25% enfermedad autoinmune sistémica. Un 40% de los pacientes presentaron hipoacusia fluctuante (8), un 10% progresiva (2) y 50% más de 3 episodios de sordera brusca (10). Dos pacientes con enfermedad autoinmune sistémica presentaron hipoacusia fluctuante (40%), Dos pacientes hipoacusia progresiva (40%) y un paciente sordera súbita de repetición. En la anamnesis, los pacientes referían hipoacusia con una mediana de 7 meses (rango entre 2 semanas y 480 meses). Una vez abierta la historia clínica, considerando el tiempo de seguimiento antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, la mediana fue de 15,67 meses. Para el estudio del umbral auditivo medio se consideró cada oído con hipoacusia por separado. Se descartaron 2 oídos cófóticos ($PTA_{125-8000\text{ Hz}} = 120\text{ dB}$) Dos pacientes suspendieron el tratamiento de forma voluntaria tras 1,77 y 10,77 meses de

tratamiento. 4 pacientes suspendieron por malestar general o molestias gastrointestinales. Un paciente suspendió por una crisis vértigo en el seno de su enfermedad cocleovestibular y otro por hipertransaminasemia leve (valores inferiores al doble de sus niveles basales).

La media de la PTA BASAL antes de la administración de azatioprina fue de 46,49 dB, DS 18,90. La PTA FINAL de los 20 oídos con datos evolutivos a los 12 meses, fue de 45,47 dB, DS 18,88. La diferencia entre ambos umbrales medios no alcanzó significación estadística ($p = 0,799$). Existía una correlación positiva moderada entre sexo femenino y presencia de enfermedad sistémica ($R = 0.577$). También existía correlación, aunque débil, entre la afectación bilateral y un tiempo de evolución de hipoacusia mayor o igual al año ($R = 0.453$) y entre las PTA basales mayores de 60 dB y el tiempo de evolución de hipoacusia mayor de 1 año ($R = 0,506$). No existía correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R = 0,182$). Realizando el mismo estudio con la PTA BASAL y FINAL, contabilizando sólo 500-1000-3000 Hz se encontraron datos similares sin diferencia significativa ($p = 0,219$).

Analizando la PTA en cada una de las frecuencias y en cada uno de los periodos de corte (3, 6, 9 y 12 meses) se observó una mejoría significativa en frecuencias graves y un empeoramiento no significativo en frecuencias agudas (figura 1). En la figura 2 se representa la media de la PTA en cada frecuencia basal y a los 12 meses de tratamiento. La diferencia entre las PTA es más evidente en frecuencias graves en los tres primeros meses (figura 3).

Aplicando t de Student para datos apareados se obtuvo una diferencia significativa entre el descenso de la PTA de 125 a 1000 Hz ($p = 0,042$), mientras que si se consideraban también las frecuencias agudas (PTA 500-8000 Hz) no se obtenían diferencias significativas ($p = 0.139$).

La tasa relativa de incidencia de recaída por año (número de recaídas/sumatorio de días que contribuye cada recaída x 365) fue de 0,52 recaídas/año (95% IC [0,19 a 1,14]). El tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica fue de 9,70 meses; DS 1,03 (figura 4).

En el análisis multivariante, ninguna variable (edad, sexo, enfermedad autoinmune sistémica ausente) se correlacionó con la probabilidad de recaer (tabla 2).

DISCUSIÓN

Al ser una patología infrecuente y probablemente, infradiagnosticada debido a la ausencia de marcadores específicos, los estudios son de enorme complejidad. Para limitar la inclusión de pacientes con hipoacusia progresiva bilateral idiopática se utilizaron criterios de inclusión y exclusión del estudio de Harris, 2003¹. En nuestro trabajo, como en el de otros autores^{1, 2}, se han utilizado dosis altas de corticoides en pauta larga. La parametrización de la respuesta audiométrica se realizó siguiendo las recomendaciones de Niparko en 2005 para hacer comparables los estudios³. No se han realizado pruebas de discriminación verbal antes y después del tratamiento, por lo que no se ha podido demostrar un incremento de la SDS (speech discrimination score) en los pacientes tratados con inmunosupresores como sugieren otros autores⁴.

La dosis de azatioprina se calculó por peso para evitar la falta de respuesta por infratratamiento y se ajustó en función de los niveles de tiopurina metiltransferasa para reducir al mínimo los efectos secundarios. No se dispone de audiómetros de alta frecuencia para la detección de enfermedad subclínica como describen los estudios de Lasso, en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁵ y artritis reumatoide⁶ y de Ziavra en la enfermedad de Sjögren⁷.

Tasa de reclutamiento y efectos adversos

Nuestro estudio ha reclutado un número de pacientes/año similar al de Salley⁸ en 2001.

El número de pacientes reclutados por año, descritos en la literatura (tabla 4), oscila entre un máximo conseguido en el estudio prospectivo de Harris en 2003, con 22,33 pacientes

reclutados por años y un mínimo de 1,29 pacientes/año del propio Harris⁹ en 2013. Broughton et al.² consiguen reclutar 4,67 pacientes por año y Loveman et al.¹⁰ reclutan 10 pacientes por año.

La tasa de suspensión de tratamiento con azatioprina ha sido alta, quizá debida a la información que reciben los pacientes por utilizar el fármaco en un uso fuera de ficha técnica y la falta de mejoría inmediata que contrasta con la inmediatez en la respuesta obtenida con los corticoides.

Todos los efectos adversos fueron menores, la mayoría por intolerancia gástrica y malestar general. En ficha técnica, se describen reacciones de hipersensibilidad en un 2% de los casos, depresión de médula ósea en un 2% (reversible, dosis dependiente y expresada habitualmente como leucopenia), susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%), afectando tanto a piel como a otros sistemas, diarrea grave, recurrente con la reintroducción, pancreatitis (3,3%), colestasis y deterioro de función hepática reversible, neumonitis reversible y pérdida de cabello autolimitada.

En nuestro estudio, no hubo ningún caso de leucopenia o de aplasia medular que obligara a la suspensión de la medicación, lo que confirma la seguridad de la azatioprina como fármaco inmunosupresor. Una información más detallada de los síntomas iniciales puede disminuir el número de suspensiones por este motivo.

Azatioprina como tratamiento de mantenimiento

El primer estudio de hipoacusia inmunomediada en el que se utilizó la azatioprina¹¹ es de 1993. Se trataron 12 pacientes con prednisona 30 mg/ día 4 semanas y azatioprina 1 mg/Kg/día con respuesta en 10 de ellos. En este estudio, se utilizó una pauta larga de prednisona a dosis medias combinado con azatioprina a dosis baja durante un periodo corto. Debido a que efecto inmunosupresor de la azatioprina comienza a las 3 semanas de

tratamiento, es posible que la respuesta sea debida al efecto del corticoide. Otros estudios posteriores^{12,13} combinan prednisona y azatioprina con respuesta inicial y recaída al suspender corticoides. Broughton en 2004², hace referencia a un paciente, de cinco tratados con azatioprina, con estabilización de la enfermedad sin fluctuaciones durante los 30 meses de tratamiento.

La azatioprina también se ha utilizado en la hipoacusia neurosensorial asociada a algunas enfermedades autoinmunes sistémicas: lupus eritematoso sistémico¹⁴, panarteritis nodosa¹⁵, síndrome de Cogan¹⁶⁻¹⁸ y granulomatosis con poliangéitis, una vez controlada la enfermedad sistémica grave con prednisona y ciclofosfamida.

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con afectación sistémica tratados con azatioprina (25%) coincide con lo publicado en la literatura, 15-30% de los casos¹⁹.

No se encontró correlación de la hipoacusia con el sexo ni con la edad y las recaídas no coincidieron con brotes de enfermedad sistémica asociada. En el trabajo de Bowman con 30 pacientes con hipoacusia y lupus eritematoso sistémico, tampoco se encontró correlación con la edad, el sexo o la actividad de la enfermedad²⁰. A diferencia de este autor, con una muestra similar, Roverano en 2006²¹ y con 45 pacientes, Abbasi²² en 2013, sí encontraron una correlación con la duración de la sintomatología y actividad de la enfermedad. En la enfermedad de Sjögren, no se ha encontrado relación de la hipoacusia con la edad, aunque sí con la duración de la enfermedad⁷. En la Artritis Reumatoide tampoco se ha encontrado relación con el sexo, edad ni duración de la enfermedad²³. Sí puede haber correlación de la hipoacusia en la artritis reumatoide con la velocidad de sedimentación globular, las concentraciones de interleucina y la actividad de la enfermedad²⁴. No se encontró, sin embargo, correlación entre afectación bilateral y enfermedad sistémica ($R=0,182$), lo que puede apoyar el carácter asincrónico de la afectación bilateral.

Se encontró una correlación positiva moderada entre la variable sexo (mujer) y la variable afectación sistémica presente ($R = 0.577$). Esta correlación también se encontró en el estudio del autor para el grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides ($R = 0.356$). En otras enfermedades autoinmunes también se describe un predominio por el sexo femenino. Las mujeres responden con una mayor producción de anticuerpos y de células Th2, mientras que en los hombres predominan los Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en hombres se manifiestan clínicamente antes de los 50 años y se caracterizan por inflamación aguda y una predominancia de la respuesta celular Th1. Las enfermedades autoinmunes más prevalentes en mujeres (enfermedad de Graves y lupus eritematoso sistémico) son patologías mediadas por anticuerpos. Las enfermedades autoinmunes con una mayor incidencia en mujeres mayores de 50 años se asocian a fibrosis crónica mediada por Th2²⁵.

Dentro del espectro de enfermedades sistémicas, la respuesta al tratamiento de la hipoacusia no es similar en todas. La hipoacusia de la granulomatosis con poliangéitis suele responder al tratamiento mientras que la de hipoacusia del síndrome de Susac o de Cogan se caracterizan por una baja respuesta al mismo. Del mismo modo, la enfermedad inmunomediada del oído interno puede incluir un espectro de enfermedades con distinto mecanismo patogénico, que respondan a distintos tipos de tratamiento y no del mismo modo a todos ellos.

Analizamos también la respuesta en cada frecuencia explorada audiométricamente y en cada periodo de corte (3, 6, 9 y 12 meses) y observamos que en el grupo tratado con azatioprina la mejoría era mayor a los 3 meses de tratamiento y en las frecuencias graves. Teniendo en cuenta que la mayoría de las pérdidas auditivas en enfermedad sistémica afectan a frecuencias agudas, a partir de 4000 Hz, quizá habría que buscar un inmunosupresor frecuencia-específico.

En cuanto a afectación sistémica y aparición de recidivas, en nuestro estudio, existe una clara tendencia entre la ausencia de enfermedad sistémica y la velocidad de aparición de la recidiva. Los resultados sugirieron que la azatioprina retrasaba la evolución de la enfermedad en los pacientes sin enfermedad sistémica, ya que tardaban más en recaer, aunque al final lo hicieran en la misma proporción que los pacientes con enfermedad sistémica.

La respuesta inicial transitoria (los 3 primeros meses) puede ser debida al efecto sumatorio de la pauta descendente de corticoides solapada al inicio del tratamiento en algunos pacientes. Este efecto transitorio también está en consonancia con los estudios que hablan de una pérdida del efecto inmunosupresor con el tiempo, incluso para los corticoides. La pérdida del efecto en el tiempo puede sugerir un tratamiento de base a largo plazo combinado, con corticoides orales a bajas dosis y azatioprina o con dos inmunosupresores.

La asociación de inmunosupresores se ha descrito en la literatura de forma extensa, en relación siempre con la severidad de la enfermedad (granulomatosis con poliangéitis, Cogan, Susac) reservando el implante coclear para aquellos que no han respondido al tratamiento médico.

Khalidi en 2008¹⁴, ya sugiere la asociación de prednisona y a azatioprina a altas dosis para el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico y pérdida auditiva.

Según nuestros resultados, se podría recomendar el uso de azatioprina para las hipoacusias que comprometan preferentemente las frecuencias graves asociada a corticoides orales, con pauta descendente más lenta en un año, como propone Noguchi, 2014 para tratar a los pacientes con hipoacusia y enfermedad de Beçhet²⁶. La corticoterapia intratimpánica se reservaría para las recaídas en caso de afectación de frecuencias graves y medias (250, 500,

1000 Hz) y los corticoides orales para las recaídas bilaterales y de frecuencias agudas (4000-8000 Hz)²⁷

En relación con las enfermedades sistémicas y la hipoacusia subclínica apoyamos la propuesta de utilizar la pérdida auditiva como monitorización en enfermedades graves como el síndrome de Susac²⁸ y las recomendaciones de realizar audiometrías de screening en enfermedades comunes, como el Lupus Eritematoso Sistémico o la Artritis Reumatoide, en aquellas en que la hipoacusia puede aparecer incluso años antes de desarrollarse la enfermedad como ocurre en la granulomatosis con poliangéitis^{29,30} o en síndrome de Sjögren³¹ antes de descartar afectación de pares craneales.

Los pacientes con historia de hipoacusia mayor de un año, tenían más afectación bilateral y umbrales de audición peores, lo que apoya la indicación de actuar antes de que la enfermedad progrese y afecte a ambos oídos.

El ritmo de recaídas de los pacientes tratados con azatioprina fue de 0,52 recaídas/año. En un estudio del autor con un grupo de pacientes tratados exclusivamente con corticoides, la tasa relativa de incidencia de recaída por año fue mayor, concretamente de 2,01 recaídas/año.

Estas recaídas se han descrito incluso tras largos periodos de tratamiento y utilizando tratamientos biológicos de última generación, como en el trabajo de Vambutas de 2014, donde 3 de los 7 pacientes tratados con anakinra recayeron, un caso de respuesta a infliximab, con recaída tras su suspensión y respuesta al reintroducirlo³² y otro de respuesta a infliximab intravenoso mantenida durante los 46 meses de tratamiento con recaída al suspenderlo y recuperación al volver a instaurar el mismo³³. Las recaídas pueden rescatarse con infliximab intratimpánico³⁴. En un estudio clínico, en pacientes con hipoacusia inmunomediada corticoide-resistentes, se ha empleado anakinra³⁵ subcutánea, a dosis de 100 mg, durante un periodo de 84 días. 7 de 10 pacientes demostraron mejoría audiométrica (PTA y SDS).

En nuestro estudio, el tiempo en el que el 50% de los pacientes recayeron fue de 9,70 meses; DS 1,03 (tabla 3). Este tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica es mayor que el encontrado por el autor en un grupo de pacientes tratados exclusivamente corticoides (5,25 meses; DS 0,76).

CONCLUSIONES

Los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina mantienen el umbral de audición. La azatioprina disminuye el riesgo de recaída y frena la velocidad con la que los pacientes recaen, alterando el curso de la enfermedad inmunomediada del oído interno. Nuestro estudio apoya que el tratamiento inmunosupresor se instaure más precozmente y se mantenga a largo plazo. Se necesitan unidades específicas de referencia con valoración multidisciplinar donde tratar este tipo de pacientes y estudios multicéntricos que permitan, por un lado, agrupar pacientes con cursos evolutivos distintos y que requieran tratamientos diferentes y por otro, comparar la efectividad de los tratamientos administrados para así preservar la función, antes de que se produzca un daño estructural definitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290(14):1875-83.
- 2 . Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(2):544-8.
- 3 . Niparko JK, Wang NY, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ, et al. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. Otol Neurotol 2005;26(5):908-917

- 4 . Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J* 2001;80(11):808-11, 815-6, 818.
- 5 . Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez Moya J, Garcia-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol* 2017;137(2):161-166.
- 6 . Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of Hearing in a Rheumatoid Arthritis Population: Role of Extended-High-Frequency Audiometry in the Diagnosis of Subclinical Involvement. *Scientifica (Cairo)*;2016:5713283.
- 7 . Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjogren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:725–8.
- 8 . Salley LH,Jr, Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001;28(5):1037-1040.
- 9 . Harris DA, Mikulec AA, Carls SL. Autoimmune inner ear disease preliminary case report: audiometric findings following steroid treatments. *Am J Audiol* 2013;22(1):120-124.
- 10 . Loveman DM, De Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):538-43.
- 11 . Saracaydin A, Katircioglu S, Katircioglu S, Karatay MC. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease. *J Int Med Res* 1993;21(4):192-196.
- 12 . Pyykkö I, Ishizaki H, Peltomaa M. Azathioprine with cortisone in treatment of hearing loss in only hearing ear. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:83-85.

- 13 . Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J.* 2001;80(11):808-11, 815-6, 818.
- 14 . Khalidi NA, Rebello R, Robertson DD. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *J Laryngol Otol.* 2008;122(12):1371-6.
- 15 . Tsunoda K, Akaogi J, Ohya N, Murofushi T. Sensorineural hearing loss as the initial manifestation of polyarteritis nodosa. *J Laryngol Otol.* 2001;115(4):311-2.
- 16 . Massinger C, Keilmann A. Cogan-I-syndrome. A rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *HNO.* 2003;51(1):66-70.
- 17 . Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2456-8.
- 18 . Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):493-5.
- 19 . Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006;126(10):1012-1021.
- 20 . Bowman CA, Linthicum FH,Jr, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):197-204.
21. Roverano S, Cassano G, Paira S, Chiavarini J, Graf C, Rico L, et al. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2006;12(5):217-220.
- 22 . Abbasi M, Yazdi Z, Kazemifar AM, Bakhsh ZZ. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Glob J Health Sci* 2013;5(5):102-106.
23. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH.

Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995;109(8):713-718.

24. Magaro M, Solí A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolano S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:487-90.

25. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008;173(3):600-609.

26 . Noguchi Y, Nishio A, Takase H, Miyanaga M, Takahashi H, Mochizuki M, et al. Audiovestibular findings in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Otolaryngol* 2014;134(4):339-344.

27 . Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(5):579-83.

28. Bateman ND, Johnson IJ, Gibbin KP. Susac's syndrome: a rare cause of fluctuating sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 1997;111(11):1072-1074.

29 . Wang J, Xiao SF, Wang QG, Chen L. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42(12):881-884.

30 . Yildirim N, Arslanoglu A, Aygun N. Otologic and leptomeningeal involvements as presenting features in seronegative Wegener granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2008;29(2):147-149.

31 . Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):450-3.

32 . Gazeau P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Long-term efficacy of infliximab in autoimmune sensorineural hearing loss associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1715-1716.

- 33 . Heywood RL, Hadavi S, Donnelly S, Patel N. Infliximab for autoimmune inner ear disease: case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2013;127(11):1145-1147.
- 34 . Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurotol*. 2006;11(6):357-65.
- 35 . Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest* 2014;124(9):4115-4122.

Tabla 1: Datos demográficos de los 20 pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina durante 12 meses.

N	E	S	TIPO HIPOACUSIA	EVOL. (MESES)	AFECTACIÓN	ENF. SISTÉMICA	TIEMPO HASTA AZA (MESES)	DOSI S MAN T. AZA
1	52	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	60	BILATERAL	NO	1,20	100
2	42	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	1	UNILATERAL	NO	18,00	100
3	56	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	480	BILATERAL	NO	0,13	175
4	51	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	0,23	100
5	21	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	36	BILATERAL	NO	13,33	100
6	67	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,3	BILATERAL	NO	1,77	100
7	44	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	NO	28,50	100
8	71	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1,5	UNILATERAL	NO	27,47	100
9	52	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,75	UNILATERAL	NO	8,60	50
10	40	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	24	BILATERAL	LES	123,13	50
11	54	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	144	BILATERAL	NO	5,90	150
12	45	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	0,5	BILATERAL	NO	4,77	100
13	43	M	HIPOACUSIA PROGRESIVA	12	BILATERAL	HIPO- TIROIDISMO AUTOINMUNE	45,00	100
14	65	V	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,25	UNILATERAL	NO	24,70	100
15	61	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	SJOGREN	6,43	100
16	64	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	7	UNILATERAL	HASHIMOTO	31,87	100
17	56	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	312	BILATERAL	NO	40,10	50
18	67	M	SORDERA SÚBITA DE REPETICIÓN	0,5	BILATERAL	GRAVES	5,13	100
19	59	M	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	1	BILATERAL	NO	47,37	150
20	41	V	HIPOACUSIA FLUCTUANTE	120	UNILATERAL	NO	38,33	100

N: número, E: edad, V: varón, M: mujer, EVOL: Evolución, MANT: mantenimiento,

AZA: azatioprina.

Tabla 2. Modelo Cox de riesgos proporcionales para analizar el efecto de las variables edad, sexo y ausencia de enfermedad sistémica en la probabilidad de recaer.

Modelo de Cox								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Inf.	Sup.
EDAD	,018	,035	,251	1	,616	1,018	,950	1,090
SEXO	1,282	1,054	1,478	1	,224	3,604	,456	28,465
AUSENCIA DE ENFERMEDAD SISTÉMICA	2,307	1,341	2,958	1	,085	10,039	,725	139,093

Tabla 3. Tiempo medio de supervivencia libre de recaída audiométrica (en meses) de los pacientes con hipoacusia inmunomediada tratados con azatioprina.

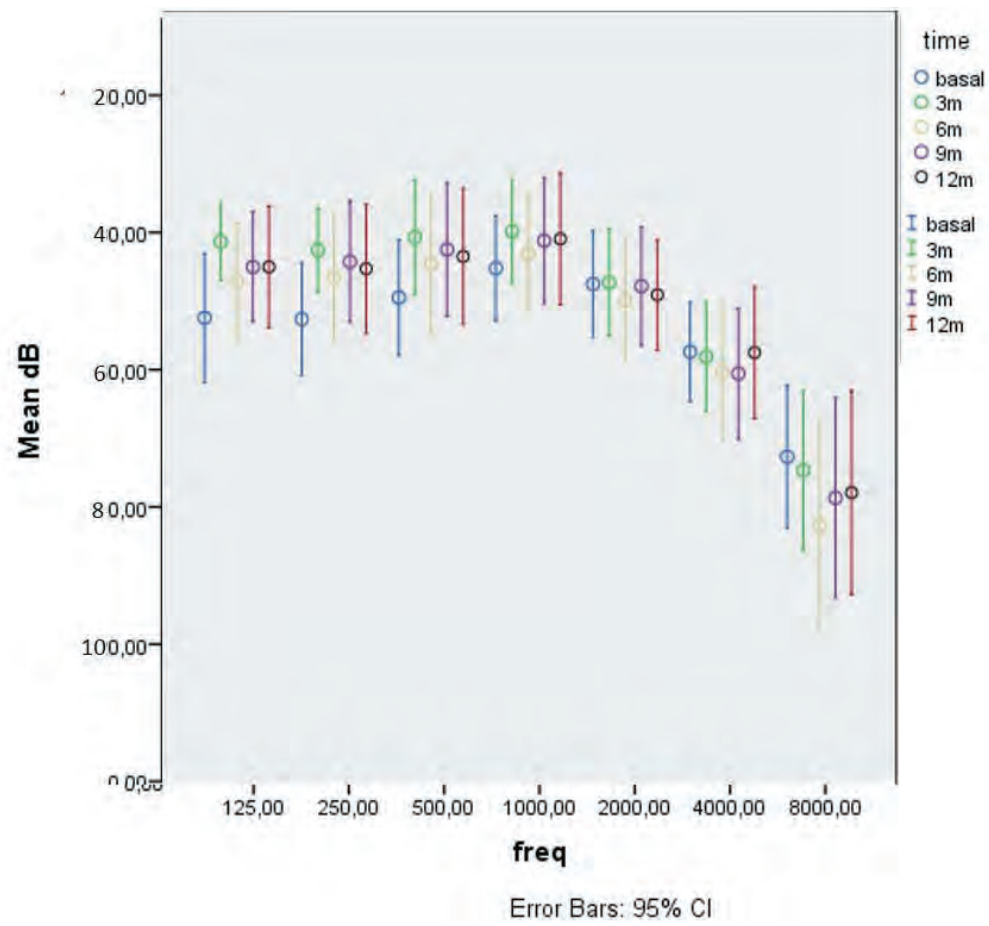
Tiempo de supervivencia medio (primer año)	Desviación típica	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
9,70	1,03	7,67	11,71

Tabla 4: Reclutamiento de pacientes por año en estudios de hipoacusia inmunomediada.

AUTOR	AÑO PUB.	N	AÑO INICIO	AÑO FIN	PERIODO (AÑOS)	Nº PACIENTES/AÑO
SALLEY	2001	53	1991	1999	8	6,63
HARRIS	2003	67	1998	2001	3	22,33
BROUGHTON	2004	42	1990	1999	9	4,67
LOVEMAN	2004	30	1998	2001	3	10,00
HARRIS	2013	9	2004	2011	7	1,29
MATA	2017	20	2013	2016	3	6,67

PUB: publicación, N: número de pacientes, AÑO INICIO: año de inicio del estudio, AÑO FIN: año de

finalización del estudio.



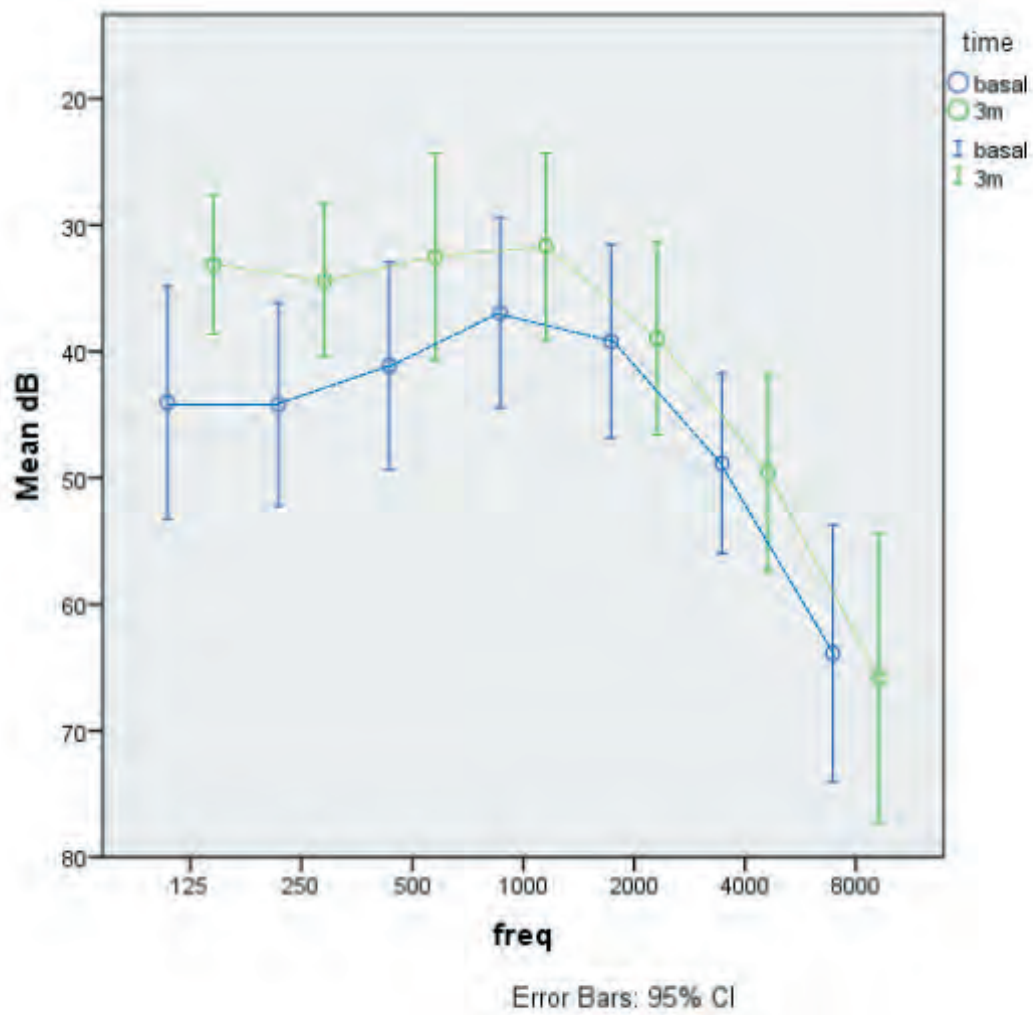


Figura 3: Error Bars de audiometría basal (verde) y 3 meses (azul) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 3 meses.

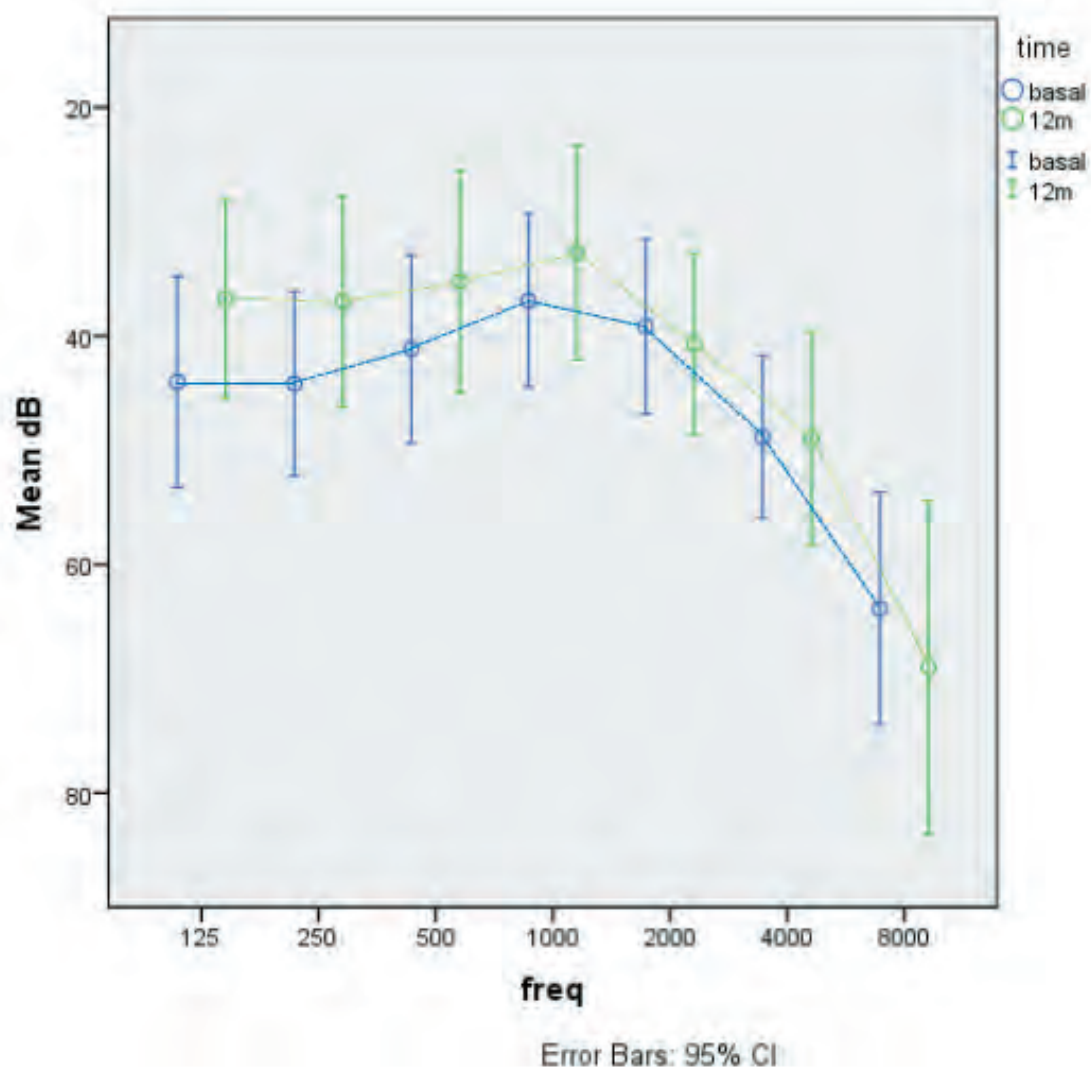
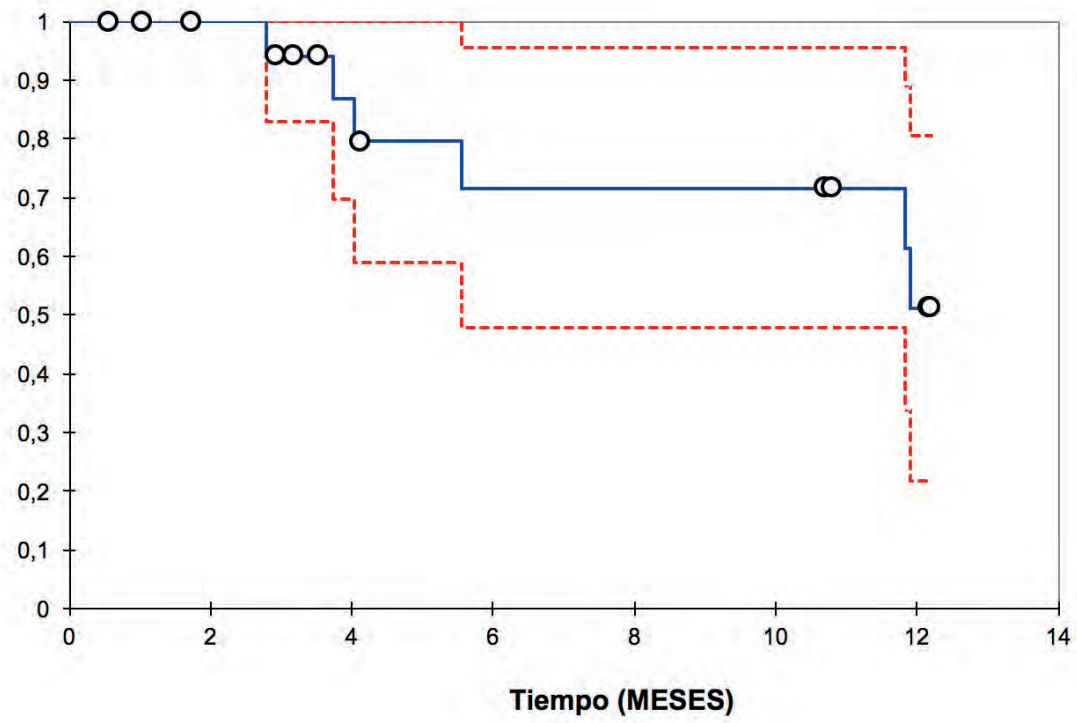


Figura 2: Error Bars de audiometría basal (verde) y final (azul) tras tratamiento con azatioprina.

Representación gráfica por frecuencias de la PTA basal y a los 12 meses.

Función de supervivencia acumulada



ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Criterios de inclusión	SÍ	NO
Hipoacusia neurosensorial progresiva (HNSP) previa, uni o bilateral: Deterioro del umbral de audición de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia en menos de 3 meses que respondan al tratamiento corticoideo.		
Hipoacusia neurosensorial fluctuante (HNSF): fluctuación de 10 dB en dos frecuencias consecutivas ó 15 dB en una sola frecuencia constatada en 3 audiometrías, en menos de 12 meses que respondan al tratamiento corticoideo.		
Sordera súbita de repetición (HNSS-R): más de 3 episodios. El último episodio debe ocurrir en los últimos 12 meses previos a la inclusión		
Acepta participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado y recibe hoja informativa del estudio.		
Criterios de exclusión	SÍ	NO
Toma de glucocorticoides orales a dosis terapéuticas (1mg/Kg/día) los tres meses anteriores al inicio del estudio		
Enfermedad psiquiátrica grave que comprometa el cumplimiento del tratamiento.		
Antecedentes de reacción psiquiátrica a la toma de glucocorticoides.		
Contraindicaciones médicas de uso de azatioprina y/o corticoides.		
Enfermedad hepática.		
Pancreatitis aguda o crónica		
Patología retrococlear demostrada por prueba de imagen.		
Otosclerosis coclear sospechada por audiometría tonal.		
Historia familiar de hipoacusia genética.		
Hipoacusia en el seno de un síndrome malformativo.		
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.		
No cumplimentación del consentimiento informado.		

Código de Paciente:	Visita: INICIAL	Fecha:
Variables de resultado <ul style="list-style-type: none"> • UMBRAL AUDITIVO: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz = § PTA BASAL_oído derecho: ▫ Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz = ▫ Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz = § PTA BASAL_oído izquierdo: • Fecha inicio del tratamiento con azatioprina: • Dosis de mantenimiento de azatioprina: 		
Variables de control: <ul style="list-style-type: none"> • Sexo: varón <input type="checkbox"/> mujer <input type="checkbox"/> • Edad:..... • Peso:..... • Extensión de la enfermedad: Organoespecífica <input type="checkbox"/> Sistémica <input type="checkbox"/> • Tipo de hipoacusia: Progresiva <input type="checkbox"/> Fluctuante <input type="checkbox"/> Sordera súbita de repetición <input type="checkbox"/> • N° de oídos afectados = OD <input type="checkbox"/> OI <input type="checkbox"/> AMBOS <input type="checkbox"/> 		

Código de Paciente:	Visita: 3 MESES	Fecha:
----------------------------	------------------------	---------------

Variables de resultado

- UMBRAL AUDITIVO:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído derecho:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído izquierdo:
- Fecha inicio del tratamiento con azatioprina:
- Dosis de mantenimiento de azatioprina:
- Recaída de la hipoacusia = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de recaída:...../...../.....
- Abandono = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de abandono:/...../.....
- Tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae o el paciente abandona) = meses
- Respuesta auditiva (mejora del umbral auditivo en 10dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina) = Sí ☐ No ☐

Variables de control:

Nº de oídos que responden a azatioprina = OD ☐ OI ☐ Ambos ☐

- PTA 500-8000 OI tras 3 meses de tratamiento con azatioprina =dB
- PTA 500-8000 OD tras 3 meses de tratamiento con azatioprina =dB

Variables de seguridad:

- Reacciones Adversas (relacionados con el fármaco):
- Eventos Adversos (relacionados o no con el fármaco):

Código de Paciente:	Visita: 6 MESES	Fecha:
----------------------------	------------------------	---------------

Variables de resultado

- UMBRAL AUDITIVO:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído derecho:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído izquierdo:
- Fecha inicio del tratamiento con azatioprina:
- Dosis de mantenimiento de azatioprina:
- Recaída de la hipoacusia = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de recaída:...../...../.....
- Abandono = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de abandono:/...../.....
- Tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae o el paciente abandona) = meses
- Respuesta auditiva (mejora del umbral auditivo en 10dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina) = Sí ☐ No ☐

Variables de control:

Nº de oídos que responden a azatioprina = OD ☐ OI ☐ Ambos ☐

- PTA 500-8000 OI tras 6 meses de tratamiento con azatioprina =dB
- PTA 500-8000 OD tras 6 meses de tratamiento con azatioprina =dB

Variables de seguridad:

- Reacciones Adversas (relacionados con el fármaco):
- Eventos Adversos (relacionados o no con el fármaco):

Código de Paciente:	Visita: 9 MESES	Fecha:
----------------------------	------------------------	---------------

Variables de resultado

- UMBRAL AUDITIVO:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído derecho:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído izquierdo:
- Fecha inicio del tratamiento con azatioprina:
- Dosis de mantenimiento de azatioprina:
- Recaída de la hipoacusia = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de recaída:...../...../.....
- Abandono = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de abandono:/...../.....
- Tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae o el paciente abandona) = meses
- Respuesta auditiva (mejora del umbral auditivo en 10dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina) = Sí ☐ No ☐

Variables de control:

Nº de oídos que responden a azatioprina = OD ☐ OI ☐ Ambos ☐

- PTA 500-8000 OI tras 9 meses de tratamiento con azatioprina =dB
- PTA 500-8000 OD tras 9 meses de tratamiento con azatioprina =dB

Variables de seguridad:

- Reacciones Adversas (relacionados con el fármaco):
- Eventos Adversos (relacionados o no con el fármaco):

Código de Paciente:	Visita: 12 MESES	Fecha:
----------------------------	-------------------------	---------------

Variables de resultado

- UMBRAL AUDITIVO:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído derecho:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído izquierdo:
- Fecha inicio del tratamiento con azatioprina:
- Dosis de mantenimiento de azatioprina:
- Recaída de la hipoacusia = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de recaída:...../...../.....
- Abandono = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de abandono:/...../.....
- Tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae o el paciente abandona) = meses
- Respuesta auditiva (mejora del umbral auditivo en 10dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina) = Sí ☐ No ☐

Variables de control:

Nº de oídos que responden a azatioprina = OD ☐ OI ☐ Ambos ☐

- PTA 500-8000 OI tras 12 meses de tratamiento con azatioprina =dB
- PTA 500-8000 OD tras 12 meses de tratamiento con azatioprina =dB

Variables de seguridad:

- Reacciones Adversas (relacionados con el fármaco):
- Eventos Adversos (relacionados o no con el fármaco):

Código de Paciente:	Visita: 3 MESES SIN TTO	Fecha:
----------------------------	--------------------------------	---------------

Variables de resultado

- UMBRAL AUDITIVO:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído derecho:
 - Umbral audición (dB) aérea en OD, 125 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 250 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 500 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 1000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 2000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 4000 Hz =
 - Umbral audición (dB) aérea en OI, 8000 Hz =
- § PTA BASAL_oído izquierdo:
- Fecha inicio del tratamiento con azatioprina:
- Dosis de mantenimiento de azatioprina:
- Recaída de la hipoacusia = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de recaída:...../...../.....
- Abandono = Sí ☐ No ☐
 - Fecha de abandono:/...../.....
- Tiempo de supervivencia (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con azatioprina hasta que el paciente recae o el paciente abandona) = meses
- Respuesta auditiva (mejora del umbral auditivo en 10dB en dos frecuencias consecutivas, o en 15dB en una frecuencia aislada tras el tratamiento con azatioprina) = Sí ☐ No ☐

Variables de control:

Nº de oídos que responden a azatioprina = OD ☐ OI ☐ Ambos ☐

- PTA 500-8000 OI tras 3 meses SIN tratamiento con azatioprina =dB
- PTA 500-8000 OD tras 3 meses SIN tratamiento con azatioprina =dB

Variables de seguridad:

- Reacciones Adversas (relacionados con el fármaco):
- Eventos Adversos (relacionados o no con el fármaco):

ANEXO 4: ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y AFECTACIÓN ORL

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	AFECTACIÓN ORL
Amiloidosis	afectación laríngea afectación de orofaringe afectación de oído medio y externo
Arteritis de células gigantes – arteritis temporal	claudicación mandibular sordera súbita / hipoacusia neurosensorial recurrente disfunción vestibular (90%) con respuesta a esteroides / síndrome de Meniere vértigo periférico posicional benigno de origen isquémico dolor, inflamación, enrojecimiento o necrosis de cara, boca, mucosa nasal (faringitis ulcerosa, glositis) alteración del olfato
Artritis idiopática juvenil	hipoacusia neurosensorial
Artritis reumatoide	afectación de las articulaciones temporomandibular y/o cricoaritenoides
Behçet	hipoacusia, úlceras mucosas recurrentes
Colitis ulcerosa	hipoacusia neurosensorial
Dermatitis de Contacto	afectación cutánea auricular afectación de mucosas: lengua
Dermatomiositis/polimiositis	afectación de la musculatura de la deglución
Diabetes Insípida	hipoacusia neurosensorial
Diabetes Tipo 1	sordera súbita
Enfermedad de Crohn	hipoacusia
Enfermedad de Takayasu	hipoacusia neurosensorial en agudos fluctuante
Enfermedad hemolítica autoinmune adquirida	hipoacusia
Hepatitis Autoinmune	disfonía (artritis cricoaritenoides)
Enfermedad mixta del tejido conectivo	afectación del nervio trigémino
Enfermedad tiroidea autoinmune: Enfermedad de Graves /Tiroiditis de Hashimoto	hipoacusia hidrops endolinfático vértigo posicional paroxístico benigno rinosinusitis crónica depósitos laríngeos
Eritema Exudativo Multiforme	afectación mucosa oral, faríngea y laríngea
Esclerosis Múltiple	vértigo hipoacusia bilateral parálisis facial

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	AFECTACIÓN ORL
Esclerosis sistémica	afectación de la musculatura de la deglución afectación del n. trigémino depósitos laríngeos
Espondilitis anquilosante	afectación de la articulación cricoaritenoides hipoacusia neurosensorial en frecuencias agudas
Glomerulonefritis	hipoacusia
Gota	afectación de la articulación cricoaritenoides
Granulomatosis con Poliangéitis (GPA, antes Granulomatosis de Wegener)	costras nasales (70%) obstrucción nasal (67%) rinorrea sanguinolenta (62%) afectación de senos paranasales (41%) nariz en silla de montar disfonía – estridor (19%) / estenosis subglótica (16%) otitis serosa crónica – otitis media crónica hipoacusia (19%) neurosensorial progresiva en días o semanas hiperplasia gingival (imagen de fresa) por vasculitis úlceras vasculíticas en mucosa yugal o lengua parálisis facial, en ocasiones bilateral afectación IX,X,XII hiperplasia de parótidas
Granulomatosis Eosinofílica con poliangéitis (EGPA, Antes Síndrome de Churg Strauss)	poliposis nasosinusal (76,1%) rinitis alérgica (42,8%) rinosinusitis crónica (14,2%) costras nasales (14,2%) hipoacusia neurosensorial progresiva (9,5%) sordera súbita otitis serosa refractaria (4,7%) parálisis facial periférica unilateral (4,7%)
Insuficiencia Adrenal Autoinmune	calcificación de cartílagos auriculares
Lupus eritematoso sistémico	Afectación cocleovestibular (67%) hipoacusia neurosensorial (11-17%) – «presbiacusia prematura» e hidrops subclínico vértigo (14%) - (alteraciones VNG en 50%) acúfenos (32%) úlceras mucosas recurrentes afectación de la musculatura de la deglución afectación del nervio trigémino disfonía por depósitos laríngeos
Miastenia gravis	disfonía fonastenia paresia vocal hiato glótico disfagia alteraciones de la deglución

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	AFECTACIÓN ORL
Pancreatitis Autoinmune	sialoadenitis
Pénfigo vulgar	afectación de mucosa faringolaríngea
Penfigoide cicatricial	afectación de mucosa nasal, oral y/o laríngea
Poliarteritis nodosa	hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva sordera súbita recurrente o bilateral
Policondritis recidivante	hipoacusia neurosensorial (30%) brusca, recurrente o bilateral tinnitus hidrops endolinfático rinosinusitis crónica epistaxis condritis auricular bilateral (85%) condritis nasal (29-54%) - nariz en silla de montar condritis de laringe y/o tráquea (23-48%)
Polineuropatías agudas y crónicas de origen autoinmune (Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria)	hipoacusia bilateral parálisis facial bilateral
Sarcoidosis	afectación nasal y de senos paranasales sialoadenitis parálisis facial sarcoidosis laríngea con disfonía disfagia disnea
Síndrome de Cogan	queratitis y patología cocleovestibular hipoacusia
Síndrome de Sjögren	xerostomía, rinitis seca sialoadenitis/sialolitiasis hipoacusia neurosensorial de frecuencias agudas (0-46%) afectación del n. trigémino parálisis facial afectación laríngea
Síndrome de Susac	afectación cocleovestibular hipoacusia neurosensorial en graves bilateral, rápidamente progresiva: «bang-bang hearing loss»
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada	Sordera súbita o neurosensorial progresiva asociada a uveítis
Síndromes neurológicos paraneoplásicos	hipoacusia neurosensorial vértigo-nistagmo
Tiroiditis Autoinmune	enfermedad de Menière
Urticaria/angioedema	afectación de mucosa oral, faríngea y/o laríngea
Vasculitis cutánea	necrosis de la punta nasal

ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON AZATIOPRINA

El tratamiento inmunosupresor para la enfermedad cocleovestibular inmunomediada consiste en la administración de fármacos vía oral como la azatioprina. Su otorrinolaringólogo le ha informado de la enfermedad que padece y cuál es la combinación más apropiada para conseguir el control de su enfermedad.

BENEFICIOS ESPERABLES: El objetivo del tratamiento con inmunosupresores es bajar la potencia y la eficacia de sus defensas, con el objeto de disminuir la inflamación que está afectando a sus oídos. El beneficio esperable del tratamiento es detener la progresión de su enfermedad y la evolución hacia la pérdida auditiva y vestibular total, aunque en ocasiones es necesario cambiar o asociar otros tratamientos más potentes.

PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS RAZONABLES: En el momento actual no se dispone de otros tratamientos eficaces que nos aseguren poder detener la progresión de su enfermedad.

- Consecuencias previsibles de su realización: No produce ninguna consecuencia negativa previsible. En caso de no realizarse se perdería información diagnóstica o de seguimiento que podría ser importante para el seguimiento y tratamiento correcto.
- Consecuencias previsibles de su no realización: Si su especialista considera indicado el inicio de tratamiento inmunosupresor, la no instauración del mismo puede implicar la pérdida total de la función de uno o ambos oídos.

RIESGOS FRECUENTES

Los riesgos más frecuentes, en la fase inicial del tratamiento, son los derivados de la disminución de sus defensas y por tanto se encuentra aumentando el riesgo de presentar infecciones (cistitis, neumonías, infecciones cutáneas por Herpes virus, etc.). También, y en especial relación con el tratamiento con corticoides, puede aparecer diabetes (azúcar en la sangre), osteoporosis (pérdida de calcio de los huesos), alteraciones cutáneas (debilidad de la piel, acné e hinchazón en la cara), aumento de peso etc.

RIESGOS POCO FRECUENTES

La tasa global de mortalidad relacionada con el tratamiento inmunosupresor es menor del 5% anual y por lo general se encuentra en relación con la aparición de infecciones severas (neumonías graves, tuberculosis, infecciones por hongos etc.) y con la aparición de tumores. Todo ellos debido a la disminución de sus defensas. En cualquier caso, su médico es conocedor de estos posibles efectos y realizará las medidas preventivas y el seguimiento adecuado para minimizar estos riesgos.

RIESGOS ESPECÍFICOS MÁS FRECUENTES DE ESTE TRATAMIENTO:

AZATIOPRINA

Reacciones de hipersensibilidad:

Ocasionalmente (2%), tras la administración de azatioprina, se han descrito varios síndromes clínicos que semejen manifestaciones de hipersensibilidad. Los trastornos observa-

dos incluyen: malestar, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, entumecimiento, exantema, rash, mialgia, artralgia, trastornos renales e hipotensión. El abandono inmediato de la azatioprina y la instauración de medidas de soporte circulatorio, cuando fueron precisas, consiguieron la recuperación en la mayoría de los casos.

Hematopoyesis:

El uso terapéutico de azatioprina puede asociarse con cierta depresión de médula ósea (2%), reversible y dosis-dependiente, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también es posible su aparición en forma de anemia o trombocitopenia.

Susceptibilidad a infecciones:

Los receptores de trasplantes en tratamiento con azatioprina y esteroides han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%), afectando tanto a piel como a otros sistemas.

Aparato gastrointestinal:

En pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tratados con azatioprina se ha informado de la aparición de diarrea grave, recurrente con la reintroducción. La posibilidad de que el agravamiento del cuadro pueda estar relacionado con el fármaco debe ser tenido en consideración durante el tratamiento de estos pacientes.

La pancreatitis se ha observado en un pequeño porcentaje de pacientes (3,3%) en tratamiento con azatioprina, especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis, enfermedad venooclusiva hepática y deterioro de la función hepática, asociados al tratamiento con azatioprina, con carácter reversible en cuanto se abandona la terapia.

Aparato respiratorio:

Se ha descrito, de forma aislada, algún caso de neumonitis reversible.

Piel y anejos:

La pérdida de cabello se ha descrito en numerosas ocasiones asociada al tratamiento con azatioprina u otros inmunosupresores. En multitud de ocasiones la situación se resuelve de forma espontánea a pesar de la continuación de la terapia.

RIESGOS RELACIONADOS CON SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES Y PROFESIONALES:

OBSERVACIONES Y CONTRAINDICACIONES:

.....

.....

Declaro que he sido informado, por el médico, de los aspectos más importantes del tratamiento que voy a realizar, de su normal evolución, de las posibles complicaciones y riesgos del mismo, de sus contraindicaciones, de las consecuencias que se derivarían en el caso de que no me sometiera al mencionado tratamiento y de las alternativas al mismo.

Estoy satisfecho de la información recibida. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas.

Declaro, además, no haber ocultado información esencial sobre mi caso, mis hábitos o régimen de vida, que pudieran ser relevantes, a los médicos que me atienden.

Tras todo ello, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR CON AZATIOPRINA.

Conozco, por otra parte, mi derecho a revocar esta autorización en cualquier momento.

Firma del paciente

Firma del médico

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./D.^a D.N.I.

y en calidad de, es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión, en los mismos términos que haría el propio paciente.

Firma del tutor o familiar

Por la presente, ANULO cualquier autorización plasmada en el presente documento, que queda sin efecto a partir del momento de la firma.

Me han sido explicadas las repercusiones que, sobre la evolución de mi proceso, esta anulación pudiera derivar y, en consecuencia, las entiendo y asumo.

Firma del paciente o representante legal

Fecha: / /

ANEXO 6: TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio es multicéntrico porque se va a llevar a cabo en varios Hospitales Públicos y Privados de la Comunidad de Madrid y otros del resto de Comunidades del Territorio Nacional.

Se incluirán pacientes que, como usted, tienen una pérdida de audición de origen autoinmune. Son pocas las pérdidas de audición que afectan el órgano interno de la audición que son susceptibles de tratar con medicamentos para detener su progresión, la hipoacusia autoinmune es una de ellas. Esta enfermedad del oído interno responde a corticoides. Este hecho se conoce ya desde 1979, cuando se describió por primera vez. Desde entonces, ha sido tratada con corticoides orales o intratimpánicos en las crisis de pérdida de audición con un deterioro progresivo de la capacidad auditiva. Desde hace años se utilizan otros inmunosupresores, como la azatioprina, para el control a largo plazo de la enfermedad. Se pretende de esta forma evitar la progresión de la hipoacusia hasta la pérdida completa de audición.

Los pacientes se seleccionarán de forma consecutiva en los distintos servicios de Otorrinolaringología según la práctica habitual en consulta. Se realiza un seguimiento estrecho de la evolución de la enfermedad con pruebas audiológicas durante 5 años, cada 3 meses durante el primer año y cada 3-6 meses durante los posteriores, según respuesta clínica. Se realizarán controles analíticos periódicos en algunas de las revisiones para constatar la seguridad del medicamento.

El estudio se hace multicéntrico para recoger un suficiente número de pacientes, que se estima en 60. Es su responsabilidad notificar cualquier efecto secundario que considere de relevancia así como notificar su deseo de abandonar el estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Esperamos que con la medicación pautada su umbral de audición se mantenga y disminuya el número de episodios de pérdida de audición o la velocidad de dicha pérdida, no obstante es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

El fármaco que se va a utilizar, la azatioprina, se está utilizando desde hace décadas en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes. Es un fármaco modificador de la enfermedad seguro. Se ha utilizado específicamente para la enfermedad autoinmune del oído con efectos adversos poco relevantes (diarrea, molestias gástricas) incluidos en la ficha técnica del medicamento, ya que es un fármaco comercializado disponible desde hace década para uso en enfermedades similares.

Las pruebas audiológicas que le vamos a realizar son las que habitualmente se llevan a cabo en la práctica clínica y son inocuas.

Si es usted una **mujer en edad fértil** de conocer que es necesario que utilice un método anticonceptivo durante el estudio, suspender la medicación en cuanto conozca que está embarazada y que está contraindicada en la lactancia.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En el momento actual no existen otras alternativas terapéuticas eficaces en la actualidad para el tratamiento de su enfermedad, que podría recibir en caso de no participar en el estudio.

El médico del estudio le dará más información si lo desea

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado, cuando lo precisen para

comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

ANEXO 7: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE INFILTRACIÓN INTRATIMPÁNICA DE INFLIXIMAB EN OÍDO

Nombre y Apellidos

Edad D.N.I.

Número de Historia clínica

Diagnóstico del proceso

Fecha

Médico informante

Nº de Colegiado

Este documento informativo pretende explicar, de forma sencilla, la intervención quirúrgica denominada **INFILTRACION INTRATIMPÁNICA DE INFLIXIMAB**, así como los aspectos más importantes del período postoperatorio y las complicaciones más frecuentes que, como consecuencia de esta intervención, puedan aparecer.

En algunas enfermedades del oído interno que se presentan como pérdida de audición súbita, fluctuante o rápidamente progresiva, acompañada de vértigo y/o acúfenos, se sospecha un origen autoimmune. Los corticoides orales o intratimpánicos se utilizan de forma rutinaria para el tratamiento de estas enfermedades. Los inmunosupresores (ciclofosfamida, metotrexate, etanercept, azatioprina...) se utilizan de forma sistémica (orales, intravenosos, subcutáneos) para conseguir el efecto inmunosupresor a largo plazo.

Hay estudios científicos que avalan la utilización de infliximab sistémico para el tratamiento inmunosupresor a la largo plazo de la enfermedad de oído interno autoimmune.

Algunos estudios preliminares recientes hablan de la eficacia y seguridad de la utilización del infliximab intratimpánico en la enfermedad del oído interno autoimmune.

Los efectos de la **INFILTRACION INTRATIMPÁNICA DE INFLIXIMAB** se basan en su poder inmunosupresor. Los mecanismos inmunológicos están implicados en las alteraciones de muchas enfermedades del oído interno: hidrops endolinfático, otitis media crónica, traumatismo acústico, ototoxicidad, procesos químicos y enfermedades inflamatorias sistémicas. La administración de fármacos intratimpánicos incrementa su concentración perilinfática mucho más que la que se obtiene de forma sistémica (oral e intravenosa).

BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO:

La vía intratimpánica para el tratamiento de enfermedades del oído interno es un procedimiento poco agresivo y ambulatorio, que maximiza las concentraciones de fármaco en la cóclea y minimiza su difusión sistémica. La intervención se realiza en todo momento bajo visión microscópica. Se puede colocar anestesia local en el conducto auditivo externo o conseguir la anestesia de una pequeña zona la membrana timpánica con una gota de fenol al 88%. A continuación se realiza una pequeña punción en el tímpano, a través de la cual

se introduce el fármaco en el oído medio. La intervención puede realizarse bajo anestesia general o local, dependiendo de la colaboración del paciente.

Tras la intervención, pueden aparecer ligeras molestias en el oído, sensación de ardor o dolor local que ceden con la medicación analgésica que se indique.

El paciente debe permanecer 20 minutos con la cabeza girada hacia el lado contrario y sin hablar, tragando lo menos posible, para permitir que el fármaco instilado no salga del oído medio a través de la trompa de Eustaquio y aumentar así su efecto local. Posteriormente permanecerá unas horas en el hospital y los controles se realizan de forma ambulatoria en las consultas externas.

Como norma general, deberá evitar que penetre agua en el oído, para evitar la aparición de infecciones y/o perforación timpánica.

En caso de NO EFECTUARSE ESTA INTERVENCIÓN, el paciente continuará con la pérdida de audición, el vértigo y/o los ruidos del oído que presentara previamente.

Además, la pérdida auditiva puede progresar, incluso hasta la pérdida total e irreversible de la audición.

BENEFICIOS ESPERABLES: Mantenimiento o mejoría del umbral de audición.

PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS:

La alternativa es la utilización de inmunosupresores orales o intravenosos.

RIESGOS ESPECÍFICOS MÁS FRECUENTES DE ESTE PROCEDIMIENTO:

En general son poco frecuentes y, entre ellos, figura una pequeña hemorragia, la infección del oído con dolor y supuración y la aparición de una perforación residual con agravamiento de la hipoacusia.

Excepcionalmente, el paciente puede sufrir la pérdida absoluta de la audición o cofosis, acúfenos —ruidos en el oído—, vértigos, la llamada disgeusia —alteraciones de la sensación gustativa— y una parálisis facial —es decir, de los músculos que mueven la cara— que suele ser debida a la anestesia local, por lo que suele ser transitoria.

Dado el escaso número de pacientes tratados con infliximab intratimpánico reflejados en la literatura hasta la fecha, se desconoce algún otro efecto secundario adicional o a largo plazo no reflejado en el consentimiento.

No hay que ignorar, además de todo ello, las complicaciones propias de toda intervención quirúrgica, y las relacionadas con la anestesia general: a pesar de que se le ha realizado un completo estudio preoperatorio, y de que todas las maniobras quirúrgicas y anestésicas se realizan con el máximo cuidado, se ha descrito un caso de muerte por cada 15.000 intervenciones quirúrgicas realizadas bajo anestesia general, como consecuencia de la misma. En general, este riesgo anestésico aumenta en relación con la edad, con la existencia de otras enfermedades, y con la gravedad de las mismas.

RIESGOS RELACIONADOS CON SUS CIRCUNSTANCIAS PERSONALES Y PROFESIONALES:

.....

.....

.....

OBSERVACIONES Y CONTRAINDICACIONES:

.....

.....

.....

.....

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que he sido informado, por el médico, de los aspectos más importantes de la intervención quirúrgica que se me va a realizar, de su normal evolución, de las posibles complicaciones y riesgos de la misma, de sus contraindicaciones, de las consecuencias que se derivarían en el caso de que no me sometiera a la mencionada intervención y de las alternativas a esta técnica quirúrgica.

Estoy satisfecho de la información recibida. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas.

Declaro, además, no haber ocultado información esencial sobre mi caso, mis hábitos o régimen de vida, que pudieran ser relevantes a los médicos que me atienden.

Sé, por otra parte, que me intervendrá el facultativo que, dentro de las circunstancias del equipo médico en el día de la intervención, sea el más adecuado para mi caso.

Tras todo ello, **DOY MI CONSENTIMIENTO PARA SER OPERADO**, así como para que, durante la intervención, el cirujano tome las muestras biológicas que considere necesarias para el estudio de mi proceso, o las imágenes precisas para la adecuada documentación del caso.

En el caso de que, durante la intervención, el cirujano encuentre aspectos de mi enfermedad que le exijan o le aconsejen modificar el procedimiento inicialmente proyectado, podrá hacerlo de la manera que mejor convenga a mi salud, advirtiéndoselo a mi familia o, en su ausencia, tomando la decisión por él mismo.

También entiendo que, a pesar de las numerosas y esmeradas medidas de higiene del equipo asistencial que me atiende, el acto quirúrgico y la estancia en el hospital son un factor de las llamadas infecciones hospitalarias, que son excepcionales, pero posibles.

Conozco, por otra parte, mi derecho a revocar esta autorización en cualquier momento.

Firma del paciente

Firma del médico

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./D.^a

D.N.I y en calidad de, es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión, en los mismos términos que haría el propio paciente.

Firma del tutor o familiar

Por la presente, ANULO cualquier autorización plasmada en el presente documento, que queda sin efecto a partir del momento de la firma.

Me han sido explicadas las repercusiones que, sobre la evolución de mi proceso, esta anulación pudiera derivar y, en consecuencia, las entiendo y asumo.

Firma del paciente o representante legal

ANEXO 8. PATRONES AUDIOMÉTRICOS EN HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA

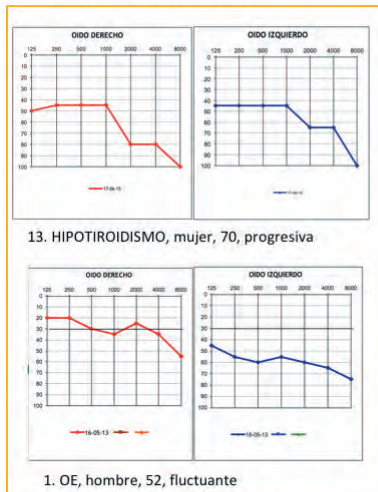
OE: organoespecífica, sexo, edad (años), tipo de hipoacusia

Patrones audiométricos en hipoacusia inmunomediada

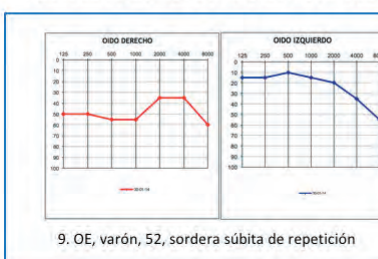
PÉRDIDA EN AGUDOS Y GRAVES



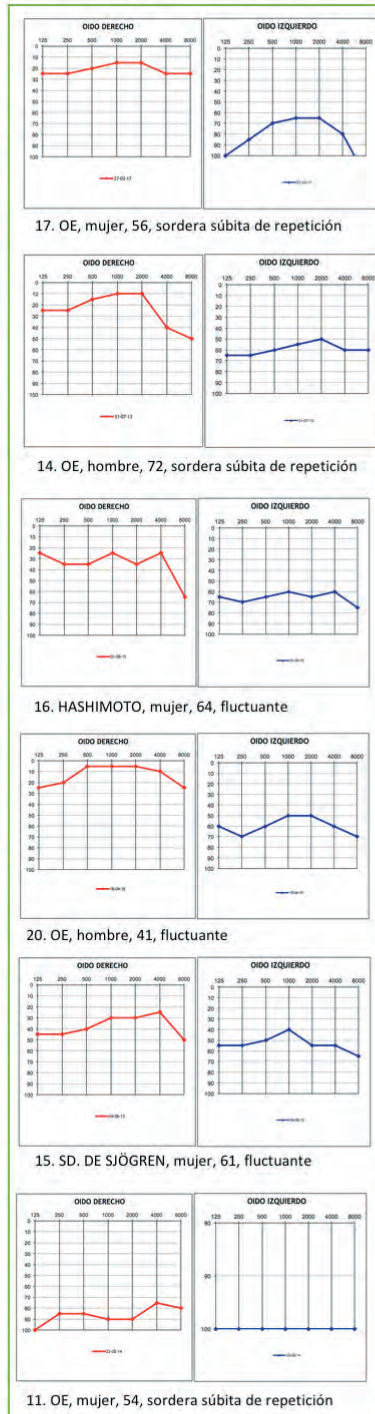
PÉRDIDA EN AGUDOS



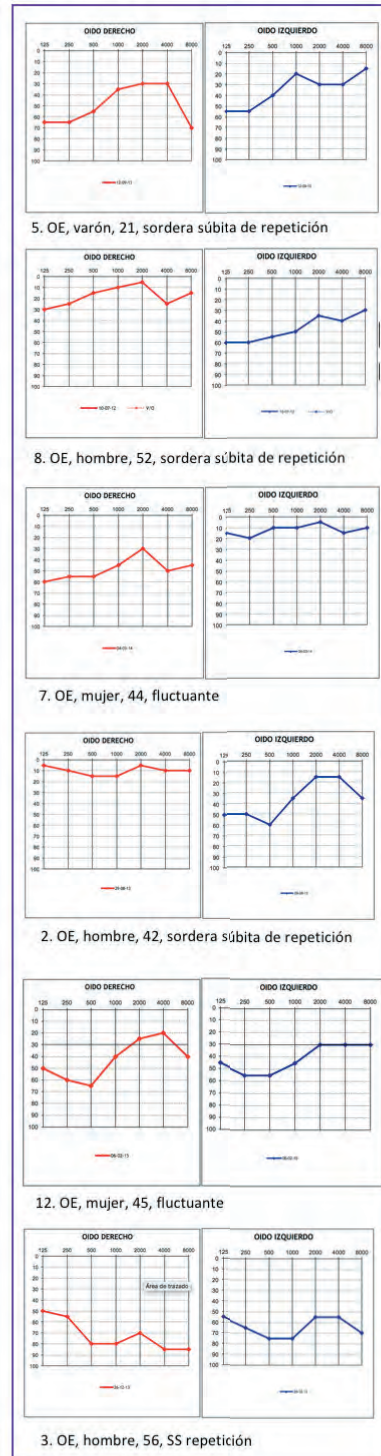
PÉRDIDA EN GRAVES EN UN OIDO Y EN AGUDOS EN EL OTRO



PÉRDIDA PANTONAL



PÉRDIDA EN GRAVES



14. GLOSARIO DE FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA

adalimumab, 48, 50, 51, 61, 62	ciclosporina, 58
anakinra, 33, 48, 50, 51, 124, 127	etanercept, 33, 47, 48, 50, 51, 151
azatioprina, 24, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51, 55, 56, 58, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 97, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 129, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 145, 146, 147, 148, 149, 151	golimumab, 47, 48, 51
certolizumab, 47, 48, 51	infliximab, 48, 49, 50, 53, 58, 62, 127, 151, 152, 165, 172
ciclofosfamida, 27, 47, 49, 50, 54, 56, 58, 59, 116, 151	metilprednisolona, 27, 33, 42, 50, 52, 60
	metotrexato, 24, 43, 47, 48, 49, 50, 123
	micofenolato, 45, 58
	rituximab, 29, 48, 49, 50, 51
	tocilizumab, 51

15. BIBLIOGRAFÍA

1. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88(5 Pt 1):585-589.
2. Kanzaki J. Immune-mediated sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;514:70-72.
3. Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Sudden Sensorineural Hearing Loss: Supporting The Immunologic Theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(11):989-997.
4. Goodall AF, Siddiq MA. Current Understanding Of The Pathogenesis Of Autoimmune Inner Ear Disease: A Review. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(5):412-419.
5. ten Cate WJ, Bachor E. Autoimmune-mediated sympathetic hearing loss: a case report. *Otol Neurotol* 2005;26(2):161-165.
6. Garcia-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R, Gonzalez-Garcia JA, Verdaguer JM, Trinidad A. Does the serological study for viral infection in autoimmune inner ear disease make sense? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70(1):16-19; discussion 19-20.
7. Cao MY, Thonnard J, Deggouj N, Gersdorff M, Philippe M, Osselaer JC, et al. HLA class II-associated genetic susceptibility in idiopathic progressive sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(8):628-633.
8. Bowman CA, Nelson RA. Human leukocytic antigens in autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1987;97(1):7-9.
9. Harris JP, Ryan AF. Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112(6):639-653.
10. Arnold W, Altermatt HJ, Gebbers JO, Pfaltz CR. Immunopathology of the inner ear. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985;64(1):1-8.
11. Gloddek B, Rogowski M, Reiss G, Arnold W. Adoptive transfer of an autoimmune-logical labyrinthitis in the guinea pig; animal model for a sympathetic cochleolab-

- yrinthritis. *Clin Exp Immunol*. 1994;97(1):133-7. Erratum in: *Clin Exp Immunol* 1995;100(3):549.
12. García-Berrocal JR, Vicente J, Arellano B, González F, Ramírez-Camacho R. [Experimental autoimmune labyrinthitis: evaluation of various models in guinea pigs]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1997;48(1):5-10.
 13. Harris JP. Experimental autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1987;97(1):63-76.
 14. Wei NR, Giebel W. Optimization of the immunofluorescence test for antibodies in the serum of patients with inner ear diseases. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1987;66(1):6-10.
 15. Kempf HG, Hornig T. Immunologic findings and therapeutic results in chronic progressive inner ear hearing loss. *HNO* 1987;35(1):38-42.
 16. Luetje CM. Theoretical and practical implications for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989;99(11):1137-1146.
 17. Kusakari C, Hozawa K, Koike S, Kyogoku M, Takasaka T. MRL/MP-lpr/lpr mouse as a model of immune-induced sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;157:82-86.
 18. Trune DR, Kempton JB, Hefeneider SH, Bennett RM. Inner ear DNA receptors in MRL/lpr autoimmune mice: potential 30 and 70 kDa link between autoimmune disease and hearing loss. *Hear Res*. 1997;105(1-2):57-64.
 19. Kaylie DM, Hefeneider SH, Kempton JB, Siess DC, Vedder CT, Merkens LS, et al. Decreased cochlear DNA receptor staining in MRL.MpJ-Fas(lpr) autoimmune mice with hearing loss. *Laryngoscope* 2001;111(7):1275-1280.
 20. Inoue Y, Kanzaki J, Ogawa K, Hashiguchi K, Masuda M. Hearing in the MRL/lpr mouse as a possible model of immune-mediated sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255(5):240-243.
 21. Trune DR, Wobig RJ, Kempton JB, Hefeneider SH. Steroid treatment improves cochlear function in the MRL.MpJ-Fas(lpr) autoimmune mouse. *Hear Res* 1999(1-2):160-166.
 22. Wobig RJ, Kempton J, Trune DR. Steroid-responsive cochlear dysfunction in the MRL/lpr autoimmune mouse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(4):344-347.
 23. Iwai H, Lee S, Baba S, Tomoda K, Inaba M, Ikehara S, et al. Bone marrow cells as an origin of immune-mediated hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2004;124(1):8-12.
 24. Trune DR. Cochlear immunoglobulin in the C3H/lpr mouse model for autoimmune hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(5):504-508.
 25. Lin DW, Trune DR. Breakdown of stria vascularis blood-labyrinth barrier in C3H/lpr autoimmune disease mice. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(5):530-534.

26. Harada T, Sano M, Sakagami M, Ogino S, Matsunaga T. Mechanism of immune complex-mediated inner ear diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;157:72-77.
27. Liu Y, Guo M, Zhao P. An experimental study on autoimmune sensorineural hearing loss. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1995;30(1):24-26.
28. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 2):1-17.
29. Tan C, Cao Y, Hu P. The experimental research of inner ear metabolism and electrical physiology of autoimmune sensorineural hearing loss. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1998;12(9):407-410.
30. Ruckenstein MJ, Milburn M, Hu L. Strial dysfunction in the MRL-Fas mouse. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(4):452-456.
31. Yamawaki M, Ariga T, Gao Y, Tokuda A, Yu JS, Sismanis A, et al. Sulfoglucuronosyl glycolipids as putative antigens for autoimmune inner ear disease. *J Neuroimmunol* 1998;84(2):111-116.
32. Zajic G, Nair TS, Ptok M, Van Waes C, Altschuler RA, Schacht J, et al. Monoclonal antibodies to inner ear antigens: I. Antigens expressed by supporting cells of the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1991;52(1):59-71.
33. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol*. 2000;114(2):101-107.
34. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005;115(5):879-883.
35. Savastano M, Raffael C, De Franchis G, Andreoli C. Antigen non-specific immunological tests in progressive sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(5):275-277.
36. Solares CA, Tuohy VK. ELISPOT determination of interferon-gamma T-cell frequencies in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *Methods Mol Biol* 2005;3.
37. García Berrocal JR, Lobo D, García López F, Ramírez-Camacho R. [Immunomediated inner ear disease: diagnostic validation by means of a systematic analysis of the scientific literature]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007;58(5):208-216.
38. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Systemic vasculitis: a temporal bone histopathologic study. *Laryngoscope* 1989;99(6 Pt 1):600-609.
39. Berger P, Hillman M, Tabak M, Vollrath M. The lymphocyte transformation test with type II collagen as a diagnostic tool of autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1991;101(8):895-899.

40. Helfgott SM, Mosciski RA, San Martin J, Lorenzo C, Kieval R, McKenna M, et al. Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 1991;337(8738):387-389.
41. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest*. 2004;113(8):1210-1217.
42. Billings P. Experimental autoimmune hearing loss. *J Clin Invest* 2004;113(8):1114-1117.
43. Tebo AE, Szankasi P, Hillman TA, Litwin CM, Hill HR. Antibody reactivity to heat shock protein 70 and inner ear-specific proteins in patients with idiopathic sensorineural hearing loss. *Clin Exp Immunol* 2006;146(3):427-432.
44. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-Wit D, Jaini R, et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol* 2006;177(6):4203-4210.
45. Xia M, Zhang HB, Liu F, Yin HY, Xu AT. Impaired CD4+CD25+ regulatory T cell activity in the peripheral blood of patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(9):1027-1033.
46. Li L, Ikezono T, Watanabe A, Shindo S, Pawankar R, Yagi T. Expression of full-length Cochlin p63s is inner ear specific. *Auris Nasus Larynx* 2005;32(3):219-223.
47. Zeitoun H, Beckman JG, Arts HA, Lansford CD, Lee DS, El-Kashlan HK, et al. Corticosteroid response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(8):665-672.
48. García Berrocal JR, Méndez-Benegassi I, Martín C, Ramírez Camacho R. Intervención de los fibrocitos del ligamento espiral en la regulación metabólica del oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008;59:494-499.
49. Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet*. 2002;360(9337):915-921.
50. Trune DR, Kempton JB, Mitchell CR, Hefeneider SH. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear Res* 1998;116(1-2):65-70.
51. Garcia Callejo FJ, Marco Algarra J, Martinez Beneyto MP, Orts Alborch MH, Morant Ventura A. Autoimmune identification of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):168-171.
52. Mazlumzadeh M, Lowe VJ, Mullan BP, Fabry DA, McDonald TJ, Matteson EL. The utility of positron emission tomography in the evaluation of autoimmune hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24(2):201-204.
53. Mathews J, Rao S, Kumar BN. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *J Laryngol Otol* 2003;117(3):212-214.

54. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Trinidad A, Lobo D. Glucocorticoids: the best therapy for immune-mediated inner ear disease. *Curr Topics Steroid Res.* 2004;4:99-104.
55. Trune DR, Kempton JB, Kessi M. Aldosterone (mineralocorticoid) equivalent to prednisolone (glucocorticoid) in reversing hearing loss in MRL/MpJ-Fas1pr autoimmune mice. *Laryngoscope* 2000;110(11):1902-1906.
56. Wang X, Truong T, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol Neurotol* 2003;24(1):52-57.
57. Lobo D, Trinidad A, Garcia-Berrocal JR, Verdaguer JM, Ramirez-Camacho R. TN- α blockers do not improve the hearing recovery obtained with glucocorticoid therapy in an autoimmune experimental labyrinthitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(7):622-626.
58. Zhou B, Kermany MH, Glickstein J, Cai Q, Cai C, Zhou Y, et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4⁺ T cells specific for beta-tubulin. *Clin Immunol* 2011;138(2):222-230.
59. Vambutas A, DeVoti J, Goldofsky E, Gordon M, Lesser M, Bonagura V. Alternate splicing of interleukin-1 receptor type II (IL1R2) in vitro correlates with clinical glucocorticoid responsiveness in patients with AIED. *PLoS One* 2009;4(4):e5293.
60. Pathak S, Goldofsky E, Vivas EX, Bonagura VR, Vambutas A. IL-1 β is overexpressed and aberrantly regulated in corticosteroid nonresponders with autoimmune inner ear disease. *J Immunol* 2011;186(3):1870-1879.
61. Tan CQ, Gao X, Guo L, Huang H. Exogenous IL-4-expressing bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of autoimmune sensorineural hearing loss in a guinea pig model. *Biomed Res Int* 2014;2014:856019.
62. Tan CQ, Gao X, Cai WJ, Qian XY, Lu L, Huang H. Experimental study of local inner ear gene therapy for controlling autoimmune sensorineural hearing loss. *Biomed Res Int* 2014;2014:134658.
63. Guyot JP, Baud C, Montandon P. Wegener's granulomatosis with otological disorders as primary symptoms. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990;52(5):327-334.
64. Hegarty JL, Patel S, Fischbein N, Jackler RK, Lalwani AK. The value of enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of endocochlear disease. *Laryngoscope* 2002;112(1):8-17.
65. Sone M, Mizuno T, Naganawa S, Nakashima T. Imaging analysis in cases with inflammation-induced sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2009;129(3):239-243.
66. Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, Scipione S, Tartaglione T, Galli J, et al. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2006;35(5):310-316.

67. Fugate JE, Smith JH, Claassen DO. Bilateral cochlear enhancement in Cogan syndrome. *Neurology* 2009;73(1):75.
68. Kato K, Sone M, Teranishi M, Yoshida T, Otake H, Nakashima T, et al. Inner ear 3D-FLAIR magnetic resonance image evaluation of MPO-ANCA related angitis patients. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2013;116(11):1192-1199.
69. Gross M, Eliashar R. Update on Susac's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005;18(3):311-314.
70. Chogle AR, Sulakhe R. Concerns regarding use of immuno suppressive therapies without prior screening for latent tuberculosis in a case of systemic lupus erythematosus presenting with sensorineural deafness. *J Assoc Physicians India* 2013;61(3):215-216.
71. Steiner M, Muñoz-Fernández S. Artritis reumatoide: fármacos modificadores de la enfermedad. *Jano*, 2010; (5):66-72.
72. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Monitoring of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolites to optimize azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(9):568-583.
73. McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: results of therapy. *Adv Otorhinolaryngol*. 1991;46:78-81.
74. McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: therapy. *Am J Otol*. 1989; May;10(3):196-197.
75. Cotter CS, Singleton GT, Corman LC. Immune-mediated inner ear disease and parvovirus B19. *Laryngoscope*. 1994;104(10):1235-9.
76. Stone JH, Francis HW. Immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1):32-40.
77. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):544-8.
78. Sismanis A, Thompson T, Willis HE. Methotrexate therapy for autoimmune hearing loss: a preliminary report. *Laryngoscope* 1994;104(8 Pt 1):932-934.
79. Sismanis A, Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immune-mediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(2):146-152.
80. Matteson EL, Fabry DA, Facer GW, Beatty CW, Driscoll CL, Strome SE, et al. Open trial of methotrexate as treatment for autoimmune hearing loss. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):146-150.
81. Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, Hammerschlag PE, et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(14):1875-1883.

82. Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Autoimmune vestibulo-cochlear disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(3):184-189.
83. Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ, Rahman MU. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;53(3):337-342.
84. Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):903-907.
85. Street I, Jobanputra P, Proops DW. Etanercept, a tumour necrosis factor alpha receptor antagonist, and methotrexate in acute sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2006;120(12):1064-1066.
86. Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurotol.* 2006;11(6):357-365.
87. Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of infliximab in Cogan's syndrome. *J Rheumatol.* 2008;35(12):2456-2458.
88. Liu YC, Rubin R, Sataloff RT. Treatment-refractory autoimmune sensorineural hearing loss: response to infliximab. *Ear Nose Throat J* 2011;90(1):23-28.
89. Heywood RL, Hadavi S, Donnelly S, Patel N. Infliximab for autoimmune inner ear disease: case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2013;127(11):1145-1147.
90. Orsoni JG, Laganà B, Rubino P, Zavota L, Bacciu S, Mora P. Rituximab ameliorated severe hearing loss in Cogan's syndrome: a case report. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:18.
91. Cohen S, Roland P, Shoup A, Lowenstein M, Silverstein H, Kavanaugh A, et al. A pilot study of rituximab in immune-mediated inner ear disease. *Audiol Neurotol* 2011;16(4):214-221.
92. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med.* 2013 (4);11:88. doi: 10.1186/1741-7015-11-88.
93. Gad GI, Mohamed ST, Awwad KS, Mohamed RF. Study of audiovestibular dysfunction in children with systemic lupus erythematosus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(9):1561-1566.
94. El-Gharib AM, El-Barbary AM, Aboelhawa MA, Elkholy RM. Audiovestibular function in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Acta Otolaryngol* 2016;136(10):1058-1063
95. Markusse HM. Sensorineural hearing loss in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32(4):350-351.
96. Giani T, Simonini G, Lunardi C, Puccetti A, De Martino M, Falcini F. Juvenile psoriatic arthritis and acquired sensorineural hearing loss in a teenager: is there an association? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(3):344-346.

97. Rynne M, Maclean C, Bybee A, McDermott MF, Emery P. Hearing improvement in a patient with variant Muckle-Wells syndrome in response to interleukin 1 receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):533-534.
98. Gerard S, le Goff B, Maugars Y, Berthelot JM, Malard O. Lasting remission of a Muckle-Wells syndrome with CIAS-1 mutation using half-dose anakinra. *Joint Bone Spine* 2007;74(6):659.
99. Eungdamrong J, Boyd KP, Meehan SA, Latkowski JA. Muckle-Wells treatment with anakinra. *Dermatol Online J* 2013 16;19(12):20720.
100. Rigante D, Ansuini V, Caldarelli M, Bertoni B, La Torraca I, Stabile A. Hydrocephalus in CINCA syndrome treated with anakinra. *Childs Nerv Syst* 2006;22(4):334-337.
101. Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):493-495.
102. García-Berrocal JR, Ibanez A, Rodriguez A, Gonzalez-Garcia JA, Verdaguer JM, Trinidad A, et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: A physiopathologic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263(11):977-982.
103. Harris DA, Mikulec AA, Carls SL. Autoimmune inner ear disease preliminary case report: audiometric findings following steroid treatments. *Am J Audiol* 2013;22(1):120-124.
104. Yoshioka M, Naganawa S, Sone M, Nakata S, Teranishi M, Nakashima T. Individual differences in the permeability of the round window: evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear. *Otol Neurotol.* 2009;30(5):645-648.
105. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Millán I, Górriz C, Trinidad A, Arellano B, Lobo D. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J Laryngol Otol.* 2003;117(10):775-779.
106. Malik MU, Pandian V, Masood H, Diaz DA, Varela V, Dávalos-Balderas AJ, Parra-Cardenas M, Seo P, Francis HW. Spectrum of immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results. *Laryngoscope.* 2012;122(11):2557-62.
107. Wang JR, Yuen HW, Shipp DB, Stewart S, Lin VY, Chen JM, et al. Cochlear implantation in patients with autoimmune inner ear disease including cogan syndrome: a comparison with age- and sex-matched controls. *Laryngoscope* 2010;120(12):2478-2483.
108. Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(5):426-430.
109. Sydlowski SA, Luffler C, Haberkamp T. Successful cochlear implantation in a case of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Otol Neurotol* 2014;35(9):1522-1524.
110. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.

111. Caldarelli DD, Rejowski JE, Corey JP. Sensorineural hearing loss in lupus erythematosus. *Am J Otol* 1986;7(3):210-213.
112. Bowman CA, Linthicum FH, Jr, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):197-204.
113. Karatas E, Onat AM, Durucu C, Baglam T, Kanlikama M, Altunoren O, et al. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(1):82-86.
114. Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 13(2):137-141.
115. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1998;25(3):589-592.
116. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol* 2001;20(3):220-222.
117. Wang JG, Xie QB, Yang NP, Yin G. Primary antiphospholipid antibody syndrome: a case with bilateral sudden sensorineural hearing loss. *Rheumatol Int* 2009;29(4):467-468.
118. Sugiura M, Naganawa S, Teranishi M, Sato E, Kojima S, Nakashima T. Inner ear hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* 2006;116(5):826-828.
119. Fukushima N, Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM. Hearing loss associated with systemic lupus erythematosus: temporal bone histopathology. *Otol Neurotol* 2006;27(1):127-128.
120. Sone M, Schachern PA, Paparella MM, Morizono N. Study of systemic lupus erythematosus in temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(4):338-344.
121. Kobayashi S, Fujishiro N, Sugiyama K. Systemic lupus erythematosus with sensorineural hearing loss and improvement after plasmapheresis using the double filtration method. *Intern Med* 1992;31(6):778-781.
122. Peeva E, Barland P. Sensorineural hearing loss in conjunction with aortic insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2001;30(1):45-47.
123. Roverano S, Cassano G, Paira S, Chiavarini J, Graf C, Rico L, et al. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2006;12(5):217-220.
124. Abbasi M, Yazdi Z, Kazemifar AM, Bakhsh ZZ. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Glob J Health Sci* 2013;5(5):102-106.

125. Gomides AP, do Rosario EJ, Borges HM, Gomides HH, de Padua PM, Sampaio-Barros PD. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(12):987-990.
126. Khalidi NA, Rebello R, Robertson DD. Sensorineural hearing loss in systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *J Laryngol Otol* 2008;122(12):1371-1376.
127. Lin C, Lin SW, Weng SF, Lin YS. Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Audiol Neurotol* 2013;18(2):95-100.
128. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez Moya J, Garcia-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol* 2017;137(2):161-166.
129. Rasmussen, N. Management of the ear, nose and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Current Opin Rheumatol* 2001;13(1):3-11.
130. Schrader B. Primary manifestation of Wegener's granulomatosis of the ear with reversible sensorineural hearing loss. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1986;65(1):29-31.
131. Kempf HG. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989;14(5):451-456.
132. Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, Furuta Y, Fukuda S. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2002;112(9):1684-1690.
133. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, Spiegel JH, Grundfast KM, Merkel PA. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol* 2004;25(5):833-837.
134. Wang J, Xiao SF, Wang QG, Chen L. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42(12):881-884.
135. Yildirim N, Arslanoglu A, Aygun N. Otologic and leptomeningeal involvements as presenting features in seronegative Wegener granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2008;29(2):147-149.
136. Wierzbicka M, Puszczewicz M, Bartochowska A, Szyfter W. The otologic manifestation of Wegener's granulomatosis: review of contemporary achievements in diagnostics and treatment. *Otolaryngol Pol* 2012;66(4):254-258.
137. Sriskandarajah V, Bansal RA, Yeoh R, Bansal AS. Early intervention in localized Wegener's granulomatosis with sensorineural hearing loss preserves hearing. *Am J Audiol* 2012;21(2):121-126.
138. Nakamaru Y, Takagi D, Oridate N, Homma A, Fukuda S. Otolaryngologic manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146(1):119-121.

139. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, Homma A, Morita S, Homma A, et al. Otologic and Rhinologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Audiol Neurotol* 2016;21(1):45-53.
140. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis, prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1976; 55: 193-215.
141. Issing WJ, Selover D, Schulz P. Anti-labyrinthine antibodies in a patient with relapsing polychondritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(4):163-166.
142. Bachor E, Blevins NH, Karmody C, Kuhnel T. Otologic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx* 2006;33(2):135-141.
143. Joglekar S, Deroee AF, Morita N, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella M. Polyarteritis nodosa: a human temporal bone study. *Am J Otolaryngol* 2010;31(4):221-225.
144. Liao HT, Chien CH, Chen CH, Wang HP, Huang DF. Recurrent autoimmune inner ear disease (AIED) and polyarteritis nodosa in a patient with large cell lung carcinoma. *Clin Rheumatol.* 2007;26(6):1008-10. Epub 2006 Mar 22.
145. Gaubitz M, Lubben B, Seidel M, Schotte H, Gramley F, Domschke W. Cogan's syndrome: organ-specific autoimmune disease or systemic vasculitis? A report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(4):463-469.
146. Sanz JJ, Martínez P, Escobar JJ, Menéndez LM. Síndrome de Cogan atípico: A propósito de dos casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53(2):121-125.
147. Di Leo E, Coppola F, Nettis E, Vacca A, Quaranta N. Late recovery with cyclosporine-A of an auto-immune sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31(6):399-401.
148. Di Leo E, Dambra PP, Capuzzimati L, Giovine A, Guerriero S, Nettis E, et al. A case of Cogan's syndrome resolved with mycophenolate sodium. *Eur J Clin Invest* 2008;38(8):605-2362.2008.01983.
149. Massinger C, Keilmann A. Cogan-I-syndrome. A rare differential diagnosis in progressive sensorineural hearing loss. *HNO.* 2003;51(1):66-70.
150. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, Pasanisi E, Vincenti V, Garini G, Ronda N, Ferri T, Corradi D, Buzio C. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(5):503-509.
151. Martinez Del Pero M, Moffat D, Sudhoff H. Unusual presentation of temporal bone involvement in Churg-Strauss syndrome. *J Laryngol Otol.* 2008;122(4):425-427.
152. Trott MS, Hughes GB, Calabrese LH, Barna BP, Nodar RH. Hearing and Sjogren's syndrome. *Ear Nose Throat J* 1996;75(10):666-668.
153. Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;126(6):450-453.

154. Ziavra N, Politi EN, Kastanioudakis I, Skevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjogren's syndrome patients. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:725-728.
155. Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV, Maragkoudakis PV, Petrou D, Adamopoulos GK, et al. How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjögrens syndrome? *J Rheumatol* 2001;28:798-801.
156. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *J Otolaryngol.* 2005;34(1):20-24.
157. Bucciarelli S, Cervera R, Martinez M, Latorre X, Font J. Susac's syndrome or catastrophic antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2004;13(8):607-608.
158. Hahn JS, Lannin WC, Sarwal MM. Microangiopathy of brain, retina, and inner ear (Susac's syndrome) in an adolescent female presenting as acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;114(1):276-281.
159. Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):270-272.
160. Saliba M, Pelosse B, Momtchilova M, Laroche L. Susac syndrome and ocular manifestation in a 14-year-old girl. *J Fr Ophtalmol* 2007;30(10):1017-1022.
161. Bateman ND, Johnson IJ, Gibbin KP. Susac's syndrome: a rare cause of fluctuating sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 1997;111(11):1072-1074.
162. Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA, Pikus A, Sklare D, Vernon E, et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope* 2006;116(10):1873-1876.
163. Sil A, Chatrath P, Gatland DJ. Deafness in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *J Laryngol Otol* 2006;120(5):416-418.
164. Al Dousary S. Auditory and vestibular manifestations of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Laryngol Otol* 2011;125(2):138-141.
165. Pelosi S, Chandrasekhar SS. Intratympanic steroid use for hearing salvage in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ear Nose Throat J* 2011;90(12):574-577.
166. AK E, Harputluoglu U, Oghan F, Baykal B. Behçet's disease and hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2004;31:29-33.
167. Kulahli I, Balci K, Koseoglu E, Yuce I, Cagli S, Senturk M. Audio-vestibular disturbances in Behcet's patients: report of 62 cases. *Hear Res* 2005;203(1-2):28-31.
168. Bakhshae M, Ghasemi MM, Hatef MR, Talebmehr M, Shakeri MT. Hearing loss in Behçet syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3):439-442.
169. Noguchi Y, Nishio A, Takase H, Miyanaga M, Takahashi H, Mochizuki M, et al. Audio-vestibular findings in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Otolaryngol* 2014;134(4):339-344.

170. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism association 1987. Revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 315-323.
171. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope*. 2006;116:2044-2049.
172. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13(5):878-881.
173. Ferrara P, Modica A, Adelfio M, Salli L, Pappalardo A. Audio-vestibular changes in patients with rheumatoid arthritis. *Minerva Med* 1988;79(12):1043-1047.
174. Dekker PJ, Isdale AH. Sensorineural hearing loss in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1992;31(10):711-713.
175. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995;109(8):713-718.
176. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol*. 2005;26:755-761.
177. Magaro M, Solí A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolano S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1990;8:487-490.
178. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol* 1990;19(2):100-102.
179. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol* 2001;30(5):289-294.
180. Salvinelli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A. Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives. *Acta Otolaryngol* 2006;126(1):32-36.
181. Garcia Callejo FJ, Conill Tobias N, Munoz Fernandez N, de Paula Vernetta C, Alonso Castaneira I, Marco Algarra J. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58(6):232-238.
182. Micheli F, Scorticati MC, Pikielny R, Zurru C, Gatto EM. Pachymeningeal thickening in rheumatoid arthritis. *Eur Neurol*. 1993;33:397-398.
183. Tan HJ, Raymond AA, Phadke PP, Rozman Z. Rheumatoid pachymeningitis. *Singapore Med J* 2004;45(7):337-339.
184. Ozturk A, Yalcin S, Kaygusuz I, Sahin S, Gok U, Karlidag T, et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol* 2004 Nov;25(6):411-417.
185. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19:203-204.

186. Lim SC, Tang SP. Hydroxychloroquine-induced ototoxicity in a child with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2011;14(1):e1-2.
187. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(5):637-640.
188. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of Hearing in a Rheumatoid Arthritis Population: Role of Extended-High-Frequency Audiometry in the Diagnosis of Subclinical Involvement. *Scientifica (Cairo)*;2016:5713283.
189. Morovic Vergles J, Radic M, Kovacic J, Salamon L. Successful use of adalimumab for treating rheumatoid arthritis with autoimmune sensorineural hearing loss: two birds with one stone. *J Rheumatol* 2010;37(5):1080-1081.
190. Conway R, Khan S, Foley-Nolan D. Use of adalimumab in treatment of autoimmune sensorineural hearing loss: a word of caution. *J Rheumatol* 2011;38(1):176.
191. Gazeau P, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Long-term efficacy of infliximab in autoimmune sensorineural hearing loss associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1715-1716.
192. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):485-494.
193. Siglock TJ, Brookler KH. Sensorineural hearing loss associated with Takayasu's disease. *Laryngoscope* 1987;97(7 Pt 1):797-800.
194. Srikumar S, Deepak MK, Basu S, Kumar BN. Sensorineural hearing loss associated with psoriatic arthritis. *J Laryngol Otol* 2004;118(11):909-911.
195. Staecker H, Lefebvre PP. Autoimmune sensorineural hearing loss improved by tumor necrosis factor-alpha blockade: a case report. *Acta Otolaryngol* 2002;122(6):684-687.
196. Hellmann MA, Steiner I, Mosberg-Galili R. Sudden sensorineural hearing loss in multiple sclerosis: clinical course and possible pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 2011;124(4):245-249.
197. Rodriguez-Casero MV, Mandelstam S, Kornberg AJ, Berkowitz RG. Acute tinnitus and hearing loss as the initial symptom of multiple sclerosis in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(1):123-126.
198. Saberi A, Hatamian HR, Nemati S, Banan R. Hearing statement in multiple sclerosis: a case control study using auditory brainstem responses and otoacoustic emissions. *Acta Med Iran* 2012;50(10):679-683.
199. Loffredo L, Parrotto S, Violi F. Giant cell arteritis, oculomotor nerve palsy, and acute hearing loss. *Scand J Rheumatol* 2004;33(4):279-280.
200. Wilson H, Alderson DJ. Sudden sensorineural hearing loss: when is it idiopathic? *J Laryngol Otol* 2010;124(6):690-693.

201. Amor Dorado JC, Barreira Fernandez Mdel P, Regueiro Villarin S, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in systemic vasculitis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009; 60(6):432-442.
202. Prescinotto R, Zanini RV, Rapoport PB, Anadao CA, de Mendonca RR, Petrilli RB. Autoimmune hearing loss and ulcerative colitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72(4):572.
203. Murata J, Horii A, Tamura M, Mitani K, Mizuki M, Kubo T. Endolymphatic hydrops as a cause of audio-vestibular manifestations in relapsing polychondritis. *Acta Otolaryngol* 2006;126(5):548-552.
204. Hamed SA, Elattar AM, Hamed EA. Irreversible cochlear damage in myasthenia gravis - otoacoustic emission analysis. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):46-54.
205. Takagi D, Nakamaru Y, Fukuda S. Otologic manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(6):420-424.
206. Tavakol M, Kouhi A, Abolhassani H, Ghajar A, Afarideh M, Shahinpour S, et al. Otolological findings in pediatric patients with hypogammaglobulinemia. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13(3):166-173.
207. Niparko JK, Wang NY, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ, et al. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. *Otol Neurotol* 2005;26(5):908-917.
208. Lasak JM, Sataloff RT, Hawkshaw M, Carey TE, Lyons KM, Spiegel JR. Autoimmune inner ear disease: steroid and cytotoxic drug therapy. *Ear Nose Throat J* 2001;80(11):808-11, 815-6, 818.
209. Saracaydin A, Katircioglu S, Katircioglu S, Karatay MC. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease. *J Int Med Res* 1993;21(4):192-196.
210. Pyykko I, Ishizaki H, Peltomaa M. Azathioprine with cortisone in treatment of hearing loss in only hearing ear. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:83-85.
211. Bunker DR, Kerr LD. Rituximab Not Effective for Hearing Loss in Cogan's Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:8352893. Epub 2016 Oct 24.
212. Tsunoda K, Akaogi J, Ohya N, Murofushi T. Sensorineural hearing loss as the initial manifestation of polyarteritis nodosa. *J Laryngol Otol*. 2001;115(4):311-312.
213. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006;126(10):1012-1021.
214. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008;173(3):600-609.
215. Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(5):579-583.

216. Salley LH, Jr, Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001;28(5):1037-1040.
217. Loveman DM, De Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(2):538-543.
218. Vambutas A, Lesser M, Mullooly V, Pathak S, Zahtz G, Rosen L, et al. Early efficacy trial of anakinra in corticosteroid-resistant autoimmune inner ear disease. *J Clin Invest* 2014;124(9):4115-4122.
219. Lee KY, Nakagawa T, Okano T, Hori R, Ono K, Tabata Y, Lee SH, Ito J. Novel therapy for hearing loss: delivery of insulin-like growth factor 1 to the cochlea using gelatin hydrogel. *Otol Neurotol*. 2007;28(7):976-981.
220. Martin-Saldana S, Palao-Suay R, Aguilar MR, Ramirez-Camacho R, San Roman J. Polymeric nanoparticles loaded with dexamethasone or alpha-tocopheryl succinate to prevent cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Biomater* 2017;53:199-210.
221. Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Borenstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(15):1583-1599.
222. Staecker H, Brough DE, Praetorius M, Baker K. Drug delivery to the inner ear using gene therapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(5):1091-1108.